



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119751489 A

(43) 申请公布日 2025.04.04

(21) 申请号 202411806904.3

A61K 31/69 (2006.01)

(22) 申请日 2017.05.09

A61P 17/06 (2006.01)

(66) 本国优先权数据

A61P 17/00 (2006.01)

201610301832.6 2016.05.09 CN

A61P 37/08 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201780009362.9 2017.05.09

(71) 申请人 安纳考尔医药有限责任公司

地址 美国

(72) 发明人 陈敏华 张炎锋 陆飞 夏楠

张晓宇

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理人 王贵杰

(51) Int.Cl.

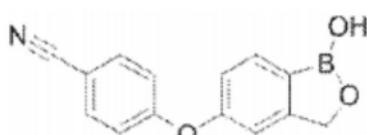
C07F 5/02 (2006.01)

权利要求书3页 说明书22页 附图17页

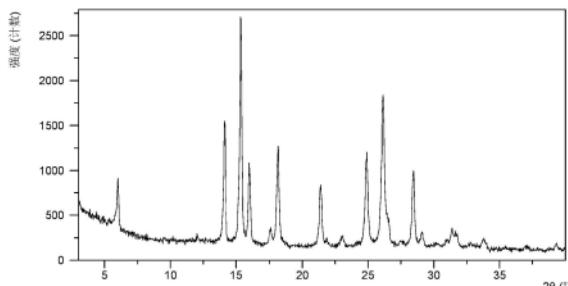
(54) 发明名称

克立硼罗游离形式的晶型及其制备方法和
用途

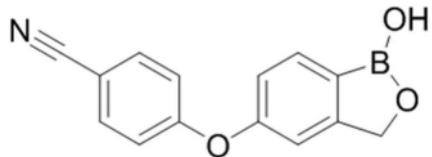
(57) 摘要

本发明涉及克立硼罗游离形式的四种晶型
及其制备方法。本发明还涉及包含所述晶型的
药物组合物及其用途。

AA 式 (I)



1. 结构式如下所示的Crisaborole游离形式的晶型I,



其特征在于,使用Cu-K α 辐射,所述晶型I的X-射线粉末衍射图在衍射角2 θ 为15.3°±0.2°、26.1°±0.2°、14.1°±0.2°处有特征峰。

2. 根据权利要求1所述的Crisaborole游离形式的晶型I,其特征在于,所述晶型I的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为18.1°±0.2°、24.8°±0.2°、16.0°±0.2°处有特征峰。

3. 根据权利要求1所述的Crisaborole游离形式的晶型I,其特征在于,所述晶型I的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为28.4°±0.2°、21.4°±0.2°、6.0°±0.2°处有特征峰。

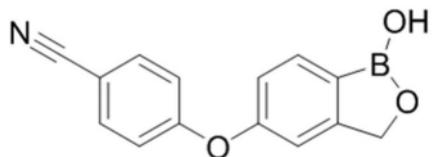
4. 权利要求1-3中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型I的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括如下几种:

1) 将Crisaborole游离形式固体溶于单一挥发性溶剂中,挥发析晶,得到晶型I固体,其中所述单一挥发性溶剂为烷基腈类、烷基醚类、卤代烃类、酯类;或

2) 将Crisaborole游离形式固体悬浮于单一溶剂或者混合溶剂中,得到悬浮液,搅拌,分离,干燥,得到晶型I固体,其中所述单一溶剂为水、芳香烃类;所述混合溶剂为水与醇类、烷基腈类、酯类、酮类、酰胺类、环醚类或二甲基亚砜的混合溶剂,其中水与其它溶剂的体积比介于4:3至5:1,或所述混合溶剂为饱和脂肪烃类与酮类、酯类、环醚类、卤代烃类或醇类的混合溶剂,或所述混合溶剂为芳香烃类和卤代烃类的混合溶剂。

5. 权利要求4所述的Crisaborole游离形式的晶型I的制备方法,所述单一挥发性溶剂为乙腈、甲基叔丁基醚、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯;所述混合溶剂为水与甲醇、乙腈、乙酸异丙酯、1,4-二氧六环、丙酮、二甲基甲酰胺或二甲亚砜的混合溶剂,或所述混合溶剂为正庚烷与甲基异丁基酮、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、氯仿或乙醇的混合溶剂,或所述混合溶剂为甲苯与二氯甲烷的混合溶剂。

6. 结构式如下所示的Crisaborole游离形式的晶型II,



其特征在于,使用Cu-K α 辐射,所述晶型II的X-射线粉末衍射图在衍射角2 θ 为20.8°±0.2°、16.6°±0.2°、22.6°±0.2°处有特征峰。

7. 根据权利要求6所述的Crisaborole游离形式的晶型II,其特征在于,所述晶型II的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为27.9°±0.2°、21.8°±0.2°、17.6°±0.2°处有特征峰。

8. 根据权利要求6所述的Crisaborole游离形式的晶型II,其特征在于,所述晶型II的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为18.4°±0.2°、21.4°±0.2°、23.1°±0.2°处有特征峰。

9. 权利要求6-8中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型II的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括如下几种:

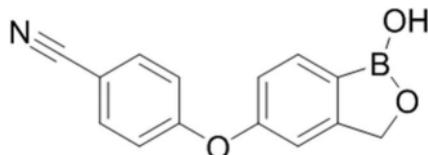
1) 将Crisaborole游离形式固体样品悬浮于水与醇类的混合溶剂中得到悬浮液,搅拌

反应,离心分离,干燥得到,其中所述水与醇类的体积比为1:1;或

2) 将Crisaborole游离形式固体溶于正溶剂中,然后在其中加入反溶剂,搅拌析晶,分离,干燥,得到晶型II固体,其中所述正溶剂为醇类、酮类、环醚类、酰胺类,二甲亚砜,反溶剂为水。

10. 根据权利要求9所述的制备方法,其特征在于,所述正溶剂选自异丙醇、丙酮、1,4-二氧六环、四氢呋喃、二甲基甲酰胺中的一种。

11. 结构式如下所示的Crisaborole游离形式的晶型III,



其特征在于,使用Cu-K α 辐射,所述晶型III的X-射线粉末衍射图在衍射角2 θ 为20.6°±0.2°、27.8°±0.2°、18.6°±0.2°处有特征峰。

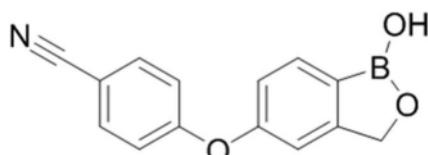
12. 根据权利要求11所述的Crisaborole游离形式的晶型III,其特征在于,所述晶型III的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为13.6±0.2°、19.5±0.2°、21.7±0.2°处有特征峰。

13. 根据权利要求11所述的Crisaborole游离形式的晶型III,其特征在于,所述晶型III的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为21.3°±0.2°、16.3°±0.2°、22.5°±0.2°处有特征峰。

14. 权利要求11-13中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型III的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:将Crisaborole游离形式固体溶于酮类溶剂中,挥发析晶,得到晶型III固体。

15. 根据权利要求14所述的制备方法,其特征在于,所述酮类为丙酮。

16. 结构式如下所示的Crisaborole游离形式的晶型IV,



其特征在于,使用Cu-K α 辐射,所述晶型IV的X-射线粉末衍射图在衍射角2 θ 为20.0°±0.2°、18.6°±0.2°、26.4°±0.2°处有特征峰。

17. 根据权利要求16所述的Crisaborole游离形式的晶型IV,其特征在于,所述晶型IV的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为5.3°±0.2°、24.9°±0.2°、23.2°±0.2°处有特征峰。

18. 根据权利要求16所述的Crisaborole游离形式的晶型IV,其特征在于,所述晶型IV的X-射线粉末衍射图还在衍射角2 θ 为17.2°±0.2°、21.4°±0.2°、13.0°±0.2°处有特征峰。

19. 权利要求16-18中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型IV的制备方法,其特征在于,所述制备方法包括:将Crisaborole的游离形式固体、权利要求1-3中任意一项所述的晶型I、权利要求6-8任一项所述的晶型II或权利要求11-13中任意一项所述晶型III加热至130°C-145°C,即得到晶型IV固体。

20. 一种药物组合物,其包含治疗和/或预防有效量的一种或多种权利要求1-3中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型I、或权利要求6-8中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型II、或权利要求11-13中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型III、或权利要求16-18中任一项所述的Crisaborole的游离形式的晶型IV、或这些晶型的任意组合,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

21. 权利要求1-3中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型I、或权利要求6-8中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型II、或权利要求11-13中任一项所述的Crisaborole游离形式的晶型III、或权利要求16-18中任一项所述的Crisaborole的游离形式的晶型IV、或这些晶型的任意组合在生产用于制备治疗牛皮癣和过敏性皮肤炎药物制剂中的用途。

克立硼罗游离形式的晶型及其制备方法和用途

[0001] 本申请是申请日为2017年05月09日、申请号为201780009362.9、发明名称为“克立硼罗游离形式的晶型及其制备方法和用途”的中国专利申请的分案申请。

技术领域

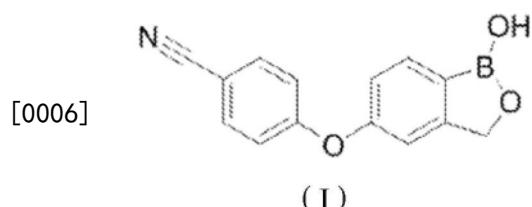
[0002] 本发明涉及药物晶体技术领域。具体而言，涉及克立硼罗游离形式的晶型及其制备方法和用途。

背景技术

[0003] 多晶型或者多晶现象是某些分子和分子组合物的特有性质，相同的分子可能因不同的排列形式而形成不同晶体，而这些晶体具有不同的晶体结构和物理性质，如溶解度、稳定性、热性质、机械性质、纯化能力、X射线衍射图谱、红外吸收图谱、拉曼光谱和固态核磁等。一种或多种分析检测方式可用于区分同一分子或分子组合物的不同晶型。

[0004] 发现药物活性成分新的晶型(包括无水物、水合物、溶剂化物等)可能会产生更具加工优势或提供具有更好理化特性的物质，比如更好的生物利用度、储存稳定、易加工处理、易提纯或作为促进转化为其他晶型的中间体晶型。某些药学上有用的化合物的新晶型也可以帮助改善药物的性能。它扩大了制剂学上可选用的原料型态，例如改善溶出度、改善储藏期限、更容易加工等。

[0005] 牛皮癣和过敏性皮肤炎是具有慢性和复发性病程的非传染性炎症疾病。目前，虽然一些治疗可用于控制这些疾病，但是其他治疗方法仍在研究中。合适的治疗方法能够帮助缓解症状并延长发作间隔。克立硼罗(又称为Crisaborole、AN-2728)是由Anacor Pharmaceuticals Inc开发的一种局部给药的含硼抗炎化合物，其抑制PDE4活性，从而抑制TNFalpha、IL-12、IL-23和其他细胞因子的释放。Crisaborole对牛皮癣、过敏性皮肤炎等皮肤病具有很好的治疗作用，于2016年12月14日获得美国FDA批准。Crisaborole的化学名称为：4-[(1,3-二氢-1-羟基-2,1-苯并氧杂硼杂环戊烷-5-基)氧基]苯甲腈，其化学结构式如下式(I)所示：



[0007] 而目前现有技术中尚未公开关于Crisaborole晶型的相关报道。因此，有必要对Crisaborole进行全面系统的多晶型筛选，选择具有有益性质的晶型用于Crisaborole产品开发。

[0008] 本发明的发明人在研究过程中惊奇的发现了Crisaborole的4种晶型。本发明提供的Crisaborole的晶型稳定性良好，引湿性较低，粒度分布均匀，溶解度符合药用要求，能稳定储存，避免药物在开发过程中发生转晶，具有很大的开发价值。

发明内容

- [0009] 针对现有技术的不足,本发明的目的是提供Crisaborole的晶型及其制备方法和用途。
- [0010] 根据本发明的目的,本发明提供Crisaborole游离形式的晶型I(以下称作“晶型I”)。
- [0011] 使用Cu-K α 辐射,所述晶型I的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为15.3°±0.2°、26.1°±0.2°、14.1°±0.2°处有特征峰。
- [0012] 在本发明的一个优选实施方案中,所述晶型I的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为18.1°±0.2°、24.8°±0.2°、16.0°±0.2°处有特征峰。
- [0013] 在另一个优选的实施方案中,所述晶型I的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为28.4°±0.2°、21.4°±0.2°、6.0°±0.2°处有特征峰。
- [0014] 在进一步的优选实施方案中,所述晶型I的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为15.3°±0.2°、26.1°±0.2°、14.1°±0.2°、18.1°±0.2°、24.8°±0.2°、16.0°±0.2°、28.4°±0.2°、21.4°±0.2°、6.0°±0.2°处有特征峰。
- [0015] 非限制性地,在本发明的一个具体实施方案中,晶型I的X-射线粉末衍射谱图如图1所示。
- [0016] 根据本发明的目的,本发明还提供所述晶型I的制备方法,所述制备方法包括:
- [0017] 1)将Crisaborole游离形式的固体溶清于单一挥发性溶剂中,挥发析晶得到晶型I固体,其中,单一挥发性溶剂为烷基腈类、烷基醚类、卤代烃类、酯类,
- [0018] 其中:
- [0019] 所述烷基腈类溶剂为乙腈,
- [0020] 所述烷基醚类溶剂为甲基叔丁基醚,
- [0021] 所述卤代烃类溶剂为氯代烷烃类,优选地,所述氯代烷烃为氯仿,二氯甲烷,
- [0022] 所述酯类溶剂为乙酸乙酯,
- [0023] 所述挥发析晶在室温下进行;或者
- [0024] 2)将Crisaborole游离形式的固体样品悬浮于单一溶剂或者混合溶剂中得到悬浮液,于一定温度下搅拌反应,离心分离,干燥,得到晶型I固体,
- [0025] 其中,
- [0026] 单一溶剂包含但不限于水、芳香烃类,优选水、甲苯,
- [0027] 混合溶剂为水与醇类、烷基腈类、酯类、酮类、酰胺类、环醚类或二甲基亚砜的混合溶剂,其中水与其它溶剂的体积比介于4:3至5:1,或者
- [0028] 混合溶剂为饱和脂肪烃类与酮类、酯类、环醚类、卤代烃类或醇类的混合溶剂,其中饱和脂肪烃类与酮类、酯类、环醚类、卤代烃类或醇类的体积比优选5:4至7:1;或者,
- [0029] 混合溶剂为芳香烃类和卤代烃类的混合溶剂,其中芳香烃类和卤代烃类的体积比优选5:4。
- [0030] 优选地,混合溶剂为水与甲醇、乙腈、乙酸异丙酯、1,4-二氧六环、丙酮、二甲基甲酰胺或二甲亚砜的混合溶剂,
- [0031] 优选地,混合溶剂为正庚烷与甲基异丁基酮、乙酸乙酯、2-甲基四氢呋喃、氯仿或乙醇的混合溶剂,

- [0032] 优选地,混合溶剂为甲苯与二氯甲烷的混合溶剂。
- [0033] 所述一定温度优选室温至50°C。
- [0034] 根据本发明的目的,本发明提供Crisaborole游离形式的晶型II(以下称作“晶型II”)。
- [0035] 使用Cu-K α 辐射,所述晶型II的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为20.8°±0.2°、16.6°±0.2°、22.6°±0.2°处有特征峰。
- [0036] 在本发明的一个优选实施方案中,所述晶型II的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为27.9°±0.2°、21.8°±0.2°、17.6°±0.2°处有特征峰。
- [0037] 在另一个优选的实施方案中,所述晶型II的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为18.4°±0.2°、21.4°±0.2°、23.1°±0.2°处有特征峰。
- [0038] 在进一步的优选的实施方案中,所述晶型II的X-射线粉末衍射角2 θ 为20.8°±0.2°、16.6°±0.2°、22.6°±0.2°、27.9°±0.2°、21.8°±0.2°、17.6°±0.2°、18.4°±0.2°、21.4°±0.2°、23.1°±0.2°处有特征峰。
- [0039] 非限制性地,在本发明的一个具体实施方案中,晶型II的X-射线粉末衍射谱图如图4所示。
- [0040] 根据本发明的目的,本发明还提供所述晶型II的制备方法,所述制备方法包括:
- [0041] 1) 将Crisaborole游离形式固体样品悬浮于水与醇类的混合溶剂中得到悬浮液,搅拌,离心分离,干燥,得到晶型II固体,其中水与醇类的体积比为1:1,
- [0042] 所述醇类优选甲醇;
- [0043] 所述搅拌与分离步骤均在室温下进行;或者
- [0044] 2) 将Crisaborole游离形式固体样品溶于正溶剂中,然后在其中加入反溶剂,搅拌析晶,分离,干燥,得到晶型II固体,其中,Crisaborole游离形式的固体以澄清或完全溶解的方式存在于所述正溶剂中,加入反溶剂的量以得到固体为止,
- [0045] 正溶剂种类包含但不限于醇类、酮类、环醚类、酰胺类,二甲亚砜,反溶剂优选水,其中:
- [0046] 所述醇类溶剂为异丙醇,
- [0047] 所述酮类溶剂为丙酮,
- [0048] 所述环醚类溶剂为四氢呋喃、1,4-二氧六环,
- [0049] 所述酰胺类溶剂为二甲基甲酰胺,
- [0050] 所述搅拌析晶和分离步骤都在室温下进行。
- [0051] 根据本发明的目的,本发明提供Crisaborole游离形式的晶型III(以下称作“晶型III”)。
- [0052] 使用Cu-K α 辐射,所述晶型III的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为20.6°±0.2°、27.8°±0.2°、18.6°±0.2°处有特征峰。
- [0053] 在本发明的一个优选实施方案中,所述晶型III的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为13.6±0.2°、19.5°±0.2°、21.7°±0.2°处有特征峰。
- [0054] 在另一个优选的实施方案中,所述晶型III的X-射线粉末衍射在衍射角2 θ 为21.3°±0.2°、16.3°±0.2°、22.5°±0.2°处有特征峰。
- [0055] 在本发明的进一步的优选的实施方案中,所述晶型III的X-射线粉末衍射在衍射

角 2θ 为 $20.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $27.8^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $19.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.7^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $16.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $22.5^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0056] 非限制性地,在本发明的一个具体实施方案中,晶型III的X-射线粉末衍射谱图如图7所示。

[0057] 根据本发明的目的,本发明还提供所述晶型III的制备方法,所述制备方法包括:将Crisaborole游离形式固体溶于酮类溶剂中,挥发析晶,得到晶型III固体,其中

[0058] 所述酮类溶剂优选为丙酮,

[0059] 所述挥发析晶的温度为室温。

[0060] 根据本发明的目的,本发明提供Crisaborole游离形式的晶型IV(以下称作“晶型IV”)。

[0061] 使用Cu-K α 辐射,所述晶型IV的X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0062] 在本发明的一个优选实施方案中,所述晶型IV的X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0063] 在另一个优选的实施方案中,所述晶型IV的X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0064] 在进一步的优选的实施方案中,所述晶型IV的X-射线粉末衍射在衍射角 2θ 为 $20.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $18.6^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $5.3^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $23.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $17.2^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $21.4^\circ \pm 0.2^\circ$ 、 $13.0^\circ \pm 0.2^\circ$ 处有特征峰。

[0065] 非限制性地,在本发明的一个具体实施方案中,晶型IV的X-射线粉末衍射谱图如图10所示。

[0066] 根据本发明的目的,本发明还提供所述晶型IV的制备方法,所述制备方法包括:将Crisaborole的游离形式固体、晶型I、晶型II或晶型III加热至 120°C - 150°C ,得到晶型IV固体。优选加热至 130°C - 145°C 。

[0067] 根据本发明的目的,本发明还提供一种药物组合物,其包含治疗和/或预防有效量的一种或多种如上所述的Crisaborole游离形式晶型I、或Crisaborole游离形式晶型II、或Crisaborole游离形式晶型III、或Crisaborole游离形式晶型IV、或这些晶型的任意组合,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0068] Crisaborole游离形式晶型I、或Crisaborole游离形式晶型II、或Crisaborole游离形式晶型III、或Crisaborole游离形式晶型IV、或这些晶型的任意组合在生产用于制备治疗牛皮癣和过敏性皮肤炎药物制剂中的用途。

[0069] 在本发明中所述“室温”指 $15\sim 25^\circ\text{C}$ 。

[0070] 在本发明中,所述的“ 2θ ”与“2theta”所表达的含义一致。

[0071] 所述“搅拌”,采用本领域的常规方法完成,例如磁力搅拌或机械搅拌,搅拌速度为 $50\sim 1800$ 转/分钟,优选 $300\sim 900$ 转/分钟,最优选500转/分钟。

[0072] 所述“分离”,采用本领域的常规方法完成,例如离心或过滤。“离心”的操作为:将欲分离的样品置于离心管中,以10000转/分的速率进行离心,至固体全部沉至离心管底部。

[0073] 除非特别说明,所述“干燥”可以在室温或更高的温度下进行。干燥温度室温~约 60°C ,或者到 40°C ,或者到 50°C 。干燥时间可以为 $2\sim 48$ 小时,或者过夜。干燥在通风橱、鼓风

烘箱或真空烘箱里进行。

[0074] 本发明中，“晶体”或“晶型”指的是被所示的X射线衍射图表征所证实的。本领域技术人员能够理解，这里所讨论的理化性质可以被表征，其中的实验误差取决于仪器的条件、样品的准备和样品的纯度。特别是，本领域技术人员公知，X射线衍射图通常会随着仪器的条件而有所改变。特别需要指出的是，X射线衍射图的相对强度也可能随着实验条件的变化而变化，所以峰强度的顺序不能作为唯一或决定性因素。另外，衍射角 2θ 通常允许有 $\pm 0.2^\circ$ 的误差。另外，由于样品高度等实验因素的影响，会造成峰角度的整体偏移，通常允许一定的偏移。因而，本领域技术人员可以理解的是，本发明中一个晶型的X-射线衍射图不必和这里所指的例子中的X射线衍射图完全一致。任何具有和这些图谱中的特征峰相同或相似的图的晶型均属于本发明的范畴之内。本领域技术人员能够将本发明所列的图谱和一个未知晶型的图谱相比较，以证实这两组图谱反映的是相同还是不同的晶型。

[0075] “晶型”和“多晶型”以及其他相关词汇在本发明中指的是固体化合物在晶体结构中以特定的晶型状态存在。多晶型理化性质的不同可以体现在储存稳定性、可压缩性、密度、溶出速度等方面。在极端的情况下，溶解度或溶出速度的不同可以造成药物低效，甚至毒性。

[0076] 需要说明的是，本发明中提及的数值及数值范围不应被狭隘地理解为数值或数值范围本身，本领域技术人员应当理解其可以根据具体技术环境的不同，在不背离本发明精神和原则的基础上围绕具体数值有所浮动，本发明中，这种本领域技术人员可预见的浮动范围多以术语“约”来表示。

附图说明

- [0077] 图1为本发明实施例1所得晶型I的X射线粉末衍射图。
- [0078] 图2为本发明实施例1所得晶型I的DSC图。
- [0079] 图3为本发明实施例1所得晶型I的TGA图。
- [0080] 图4为本发明实施例4所得晶型II的X射线粉末衍射图。
- [0081] 图5为本发明实施例4所得晶型II的DSC图。
- [0082] 图6为本发明实施例4所得晶型II的TGA图。
- [0083] 图7为本发明实施例6所得晶型III的X射线粉末衍射图。
- [0084] 图8为本发明实施例6所得晶型III的DSC图。
- [0085] 图9为本发明实施例6所得晶型III的TGA图。
- [0086] 图10为本发明实施例8所得晶型IV的X射线粉末衍射图。
- [0087] 图11为本发明实施例9所得晶型IV的DSC图。
- [0088] 图12为本发明实施例9所得晶型IV的TGA图。
- [0089] 图13为本发明实施例2所得晶型I的X射线粉末衍射图。
- [0090] 图14为本发明实施例3所得晶型I的X射线粉末衍射图。
- [0091] 图15为本发明实施例7所得晶型III的X射线粉末衍射图。
- [0092] 图16为本发明实施例9所得晶型IV的X射线粉末衍射图。
- [0093] 图17为本发明晶型I的DVS图。
- [0094] 图18为本发明晶型II的DVS图。

- [0095] 图19为本发明晶型III的DVS图。
- [0096] 图20为本发明晶型IV的DVS图。
- [0097] 图21为本发明晶型I研磨前后XRPD对比图。
- [0098] 图22为本发明晶型IV研磨前后XRPD对比图。
- [0099] 图23为本发明晶型I的长期与加速稳定性XRPD对比图。
- [0100] 图24为本发明晶型II的长期与加速稳定性XRPD对比图。
- [0101] 图25为本发明晶型III的长期与加速稳定性XRPD对比图。
- [0102] 图26为本发明晶型I的PSD图。
- [0103] 图27为本发明晶型II的PSD图。
- [0104] 图28为本发明晶型IV的PSD图。
- [0105] 图29为本发明晶型I的PLM图。
- [0106] 图30为本发明晶型II的PLM图。
- [0107] 图31为本发明晶型IV的PLM图。

具体实施方式

[0108] 本发明进一步参考以下实施例限定,所述实施例详细描述本发明的晶型的制备和使用方法。对本领域技术人员显而易见的是,对于材料和方法两者的许多改变可在不脱离本发明范围的情况下实施。

- [0109] 采集数据所用的仪器及方法:
- [0110] 本发明中所用到的缩写的解释如下:
- [0111] XRPD:X射线粉末衍射
- [0112] DSC:差示扫描量热分析
- [0113] TGA:热重分析
- [0114] DVS:动态水分吸附
- [0115] PSD:粒径分布
- [0116] PLM:偏光显微镜
- [0117] HPLC:高效液相色谱

[0118] 本发明所述的X射线粉末衍射图在Panalytical Empyrean X射线粉末衍射仪上采集。本发明所述的X射线粉末衍射的方法参数如下:

- [0119] X射线反射参数:Cu,K α
- [0120] K α 1(Å):1.540598;K α 2(Å):1.544426

[0121] K α 2/K α 1强度比例:0.50

[0122] 电压:45千伏特(kV)

[0123] 电流:40毫安培(mA)

[0124] 扫描范围:自3.0至40.0度

[0125] 本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)图在TA Q2000上采集。本发明所述的差示扫描量热分析(DSC)的方法参数如下:

[0126] 扫描速率:10°C/min

[0127] 保护气体:氮气

[0128] 本发明所述的热重分析 (TGA) 图在TA Q500上采集。本发明所述的热重分析 (TGA) 的方法参数如下：

[0129] 扫描速率:10°C/min

[0130] 保护气体:氮气

[0131] 本发明所述动态水分吸附 (DVS) 图在由SMS公司(Surface Measurement Systems Ltd.)生产的Intrinsic动态水分吸附仪上采集。所述的动态水分吸附仪的方法参数如下：

[0132] 温度:25°C

[0133] 载气,流速:N2,200毫升/分钟

[0134] 单位时间质量变化:0.002%/分钟

[0135] 相对湿度范围:0%RH-95%RH

[0136] 本发明中所述的粒径分布 (PSD) 结果是在Microtrac公司的S3500型激光粒度分析仪上采集。Microtrac S3500配备SDC(Sample Delivery Controller)进样系统。本测试采用湿法,测试分散介质为Isopar G。所述的激光粒度分析仪的方法参数如下:

	粒度分布: 体积分布	采集时间: 10 秒
	分散介质: Isopar G	粒度坐标: 标准
[0137]	采集次数: 3 次	分散介质折射率: 1.42
	透明度: 透明	残留: 启用
	颗粒折射率: 1.5	流速: 60 *
	颗粒形状: 不规则	过滤: 启用

[0138] *:流速60%为65毫升/秒的60%。

[0139] 高效液相色谱 (HPLC) 数据采自于安捷伦1260,所用检测器为二极管阵列检测器 (DAD)。

[0140] 本发明所述的HPLC方法参数如下:

[0141] 1、色谱柱:Waters Xbridge C18 150×4.6mm, 5μm

[0142] 2、流动相:A:0.1%的三氟乙酸水溶液

[0143] B:0.1%的三氟乙酸乙腈溶液

[0144] 洗脱梯度如下:

时间(分钟)	%流动相B
0.0	10
3.0	10
20.0	90
25.0	90
25.1	10
30.0	10

[0146] 3、流速:1.0mL/min

[0147] 4、进样量:5μL

[0148] 5、检测波长:254nm

- [0149] 6、柱温:40°C
- [0150] 7、稀释剂:50%乙腈
- [0151] 在以下实施例中,除非特殊说明,“室温”指15~25°C。
- [0152] 以下实施例中所使用的Crisaborole游离形式固体可通过商业购买获得。
- [0153] 实施例1
- [0154] 将202.5mgCrisaborole游离形式固体加到6mL(甲醇:水,体积比为1:5)的混合溶剂体系中,50°C下搅拌5天,离心分离,室温下真空干燥,得到白色固体结晶。
- [0155] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型I,其X射线粉末衍射谱图如图1。其X射线粉末衍射数据如表1所示。
- [0156] 当进行差示扫描量热分析时,晶型I加热至123°C附近时开始出现吸热峰,其DSC如附图2所示。当进行热重分析时,晶型I加热至120°C时,具有约4.2%的质量损失梯度,其TGA如附图3所示。本发明的晶型I为水合物。

[0157] 表1

2theta	d间隔	强度%
5.98	14.79	21.09
11.98	7.39	2.61
14.07	6.29	53.95
15.31	5.79	100.00
15.96	5.55	33.66
17.56	5.05	6.53
18.14	4.89	42.95
21.34	4.16	26.11
24.86	3.58	39.83
26.09	3.42	65.72
28.40	3.14	31.42
31.33	2.85	7.91
31.68	2.82	5.53
39.24	2.30	2.84

[0159] 实施例2

[0160] 将51.4mgCrisaborole游离形式固体加到1mL乙腈溶剂中,溶解后置于室温下敞口挥发,直到溶剂挥发完全,得到白色固体结晶。

[0161] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型I。其X射线粉末衍射数据如图13、表2所示。

[0162] 表2

	2theta	d 间隔	强度 %
[0163]	5.99	14.76	5.42
	12.02	7.36	1.01
	14.06	6.30	14.60
	15.33	5.78	100.00
	15.99	5.54	4.06
	17.56	5.05	3.30
	18.12	4.90	6.76
	20.73	4.28	2.27
	21.40	4.15	38.10
	21.85	4.07	1.80
	23.00	3.87	1.32
	24.85	3.58	24.19
	26.09	3.41	33.54
	26.35	3.38	7.30
	28.39	3.14	9.99
	29.05	3.07	3.25
	30.94	2.89	6.24
	31.35	2.85	3.33

[0164]	31.68	2.82	2.59
	32.66	2.74	4.91
	33.69	2.66	2.40

[0165] 表3采用与实施例2相同的方法,将一定质量的Crisaborole游离形式固体加到一定体积的溶剂中,溶解后置于室温下敞口挥发,直到溶剂挥发完全,得到白色固体结晶。得到固体经XRPD测试为晶型I。

[0166] 表3

序号	原 料 质 量(mg)	溶 剂	溶 剂 体 积(mL)	所 得 晶 型
[0167]	1	乙 酸 乙 酯	1.0	晶 型 I
	2	甲 基 叔 丁 基 醚	1.0	晶 型 I
	3	氯 仿	1.0	晶 型 I
	4	二 氯 甲 烷	1.0	晶 型 I

[0168] 实施例3

[0169] 将30.7mgCrisaborole游离形式固体加入到1.5mL溶剂水中。室温下磁力搅拌两天,离心分离,室温下真空干燥,得到白色固体结晶。

[0170] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型I,其X射线粉末衍射数据如图14、表4所示。

[0171] 表4

2theta	d 间 隔	强 度 %
[0172]	5.95	27.13
	14.03	48.74
	15.28	100.00
	15.93	34.94
	18.12	41.14
	21.33	24.57

[0173]	24.83	3.59	34.19
	26.06	3.42	62.24
	28.34	3.15	27.26
	31.32	2.86	5.69
	33.63	2.67	4.16

[0174] 表5采用与实施例3相同的方法,将一定质量的Crisaborole游离形式固体加入到一定体积溶剂中。室温下磁力搅拌,离心分离,室温下真空干燥,得到白色固体结晶。得到固体经XRPD测试为晶型I。

[0175] 表5

序号	原料质量(mg)	溶剂	溶剂体积(mL)	所得晶型
1	30.2	甲苯	1.0	晶型 I
2	31.6	乙腈/水	0.6/0.8	晶型 I
3	30.8	乙酸异丙酯/水	0.2/0.8	晶型 I
4	29.6	1,4-二氧六环/水	0.4/0.8	晶型 I
5	30.5	丙酮/水	0.4/0.8	晶型 I
6	29.9	二甲基甲酰胺/水	0.6/0.8	晶型 I
7	29.8	二甲亚砜/水	0.6/0.8	晶型 I
[0176]	8	甲基异丁基酮/正庚烷	0.6/0.5	晶型 I
	9	乙酸乙酯/正庚烷	0.6/0.5	晶型 I
	10	2-甲基四氢呋喃/正庚烷	0.4/0.5	晶型 I
	11	氯仿/正庚烷	0.4/0.5	晶型 I
	12	乙醇/正庚烷	0.2/1.3	晶型 I
	13	二氯甲烷/甲苯	0.4/0.5	晶型 I
	14	异丙醇/水	0.6/0.8	晶型 I

[0177] 实施例4

[0178] 将34.5mgCrisaborole游离形式固体加入到1.6mL(甲醇:水,体积比为1:1)的混合溶剂体系中,室温下磁力搅拌,离心,室温下真空干燥,得到白色固体结晶。

[0179] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型II,其X射线粉末衍射谱图如图4,其X射线粉末衍射数据如表6所示。

[0180] 当进行差示扫描量热分析时,晶型II加热至134°C附近时开始出现吸热峰,其DSC如附图5所示。当进行热重分析时,晶型II加热至115°C时,具有约4.2%的质量损失梯度,其

TGA如附图6所示。本发明的晶型II为水合物。

[0181] 表6

2theta	d 间隔	强度 %
7.01	12.61	2.38
12.17	7.27	3.50
14.21	6.23	4.68
14.77	6.00	1.50
16.55	5.36	37.69
17.60	5.04	9.92
18.32	4.84	8.97
20.76	4.28	100.00
21.35	4.16	11.45
21.75	4.09	11.77
22.55	3.94	19.21
23.08	3.85	6.09
23.43	3.80	4.61
25.97	3.43	4.66
27.00	3.30	2.75
27.89	3.20	24.06
28.65	3.12	3.74

[0182]

[0183]	30.03	2.98	3.15
	31.44	2.85	4.29
	37.29	2.41	2.50

[0184] 实施例5

[0185] 将30.3mgCrisaborole游离形式固体加入到0.4mL异丙醇溶剂中,在室温及磁力搅拌下缓慢滴加0.6mL反溶剂水,搅拌析晶5天,离心分离,室温下真空干燥,得到白色固体结晶。

[0186] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型II,其X射线粉末衍射数据表7所示。

[0187] 表7

	2theta	d 间隔	强度 %
[0188]	12.24	7.23	7.02
	14.30	6.19	7.68
	15.55	5.70	4.38
	16.62	5.33	65.89
	17.64	5.03	11.91
	18.39	4.82	12.60
	19.96	4.45	2.68
	20.80	4.27	100.00
	21.42	4.15	11.19
	21.76	4.08	12.83
	22.58	3.94	39.24
	23.08	3.85	10.59
	23.51	3.78	7.85
	24.13	3.69	3.90

[0189]

24.86	3.58	9.95
26.03	3.42	6.30
27.03	3.30	4.79
27.90	3.20	26.46
28.69	3.11	4.04
31.46	2.84	6.90

[0190] 表8采用与本实施例相同的制备方法,将一定质量Crisaborole游离形式固体加入到一定体积正溶剂中,在室温及磁力搅拌下缓慢滴加一定体积反溶剂,搅拌析晶,离心分离,室温下真空干燥,得到白色固体结晶。得到固体经XRPD测试为晶型II。

[0191] 表8

[0192]

序号	原料质量(mg)	正溶剂	正溶剂体积(mL)	反溶剂	反溶剂体积(mL)	是否析出固体	所得晶型
1	32.4	丙酮	0.2	水	0.2	是	晶型 II
2	29.6	1,4-二氧六环	0.2	水	0.2	是	晶型 II
3	29.5	四氢呋喃	0.2	水	0.4	是	晶型 II
4	28.8	二甲基甲酰胺	0.2	水	0.4	是	晶型 II
5	28.5	二甲亚砜	0.2	水	0.4	是	晶型 II

[0193] 实施例6

[0194] 将200.5mgCrisaborole游离形式固体加到装有5mL丙酮溶剂的20mL玻璃瓶中,溶清,用封口膜封住瓶口,并用针头戳几个小孔,室温条件下放置,缓慢挥发,得到白色固体结晶。

[0195] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型III,其X射线粉末衍射谱图如图7。其X射线粉末衍射数据如表9所示。

[0196] 当进行差示扫描量热分析时,晶型III加热至136°C附近时开始出现吸热峰,其DSC如附图8所示。当进行热重分析时,晶型III加热至145°C时,具有约2.5%的质量损失梯度,其TGA如附图9所示。本发明的晶型III为水合物。

[0197] 表9

[0198]

2theta	d 间隔	强度 %
10.20	8.67	1.03
13.63	6.49	1.19
16.21	5.47	7.54
17.55	5.05	3.06
18.24	4.86	2.64
18.62	4.77	8.91
19.58	4.53	3.64
20.59	4.31	100.00
20.72	4.29	91.97
21.30	4.17	12.98
21.69	4.10	7.34
22.49	3.95	2.14
23.70	3.75	2.18
23.95	3.72	1.80
26.29	3.39	2.04
26.50	3.36	2.82
26.93	3.31	2.79
27.41	3.25	2.88
27.86	3.20	22.34
31.38	2.85	5.26

[0199]	37.17	2.42	1.12
--------	-------	------	------

[0200] 实施例7

[0201] 将11.5mgCrisaborole游离形式固体加到0.2mL丙酮溶剂中,室温下挥发,直到溶剂完全挥发,得到白色固体结晶。

[0202] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型III。其X射线粉末衍射数据如图15、表10所示。

[0203] 表10

2theta	d间隔	强度%
13.66	6.48	16.96
15.63	5.67	3.67
16.43	5.40	13.85
18.22	4.87	8.94
18.62	4.76	27.66
19.54	4.54	14.45
20.58	4.32	100.00
21.26	4.18	5.22
21.70	4.10	10.34
22.54	3.94	6.87
23.74	3.75	19.42
26.01	3.43	2.08
27.67	3.22	67.83
28.51	3.13	3.66
31.19	2.87	3.78
37.12	2.42	3.30

[0205] 实施例8

[0206] 室温下加约5mgCrisaborole游离形式固体到DSC (Q2000) 小盘里,设置加热程序为:加热到90°C,10°C/min;加热到130°C,5°C/min;平衡5分钟,得到固体结晶。

[0207] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型IV,其X射线粉末衍射数据如图10、表11所示。

[0208] 表11

[0209]

2theta	d 间隔	强度 %
5.34	16.54	44.99
12.42	7.13	16.46
13.01	6.80	34.31
15.12	5.86	9.66
15.72	5.64	9.34
16.20	5.47	16.87
17.19	5.16	52.62
17.47	5.08	44.48
18.56	4.78	92.02
19.29	4.60	6.44
19.98	4.44	100.00
20.50	4.33	6.81
20.90	4.25	2.46
21.36	4.16	33.74
21.67	4.10	12.74
22.39	3.97	5.76
23.14	3.84	41.01
23.73	3.75	16.09
24.88	3.58	70.56

[0210]	25.62	3.48	6.62
	26.33	3.39	90.16
	27.56	3.24	7.25
	29.11	3.07	2.09
	30.24	2.96	10.28
	31.03	2.88	6.06
	33.02	2.71	1.14
	36.13	2.49	1.37

[0211] 实施例9

[0212] 称取11.5mgCrisaborole游离形式固体,加到装有0.2mL丙酮溶剂的玻璃瓶中,室温下敞口挥发,直到溶剂完全挥发,将析出的固体在室温下放到DSC(Q2000)小盘中加热,加热程序设置为:加热到90°C,10°C/min;加热到145°C,5°C/min;平衡5分钟,得到固体结晶。

[0213] 经检测,所得固体结晶为本发明所述的晶型IV。其X射线粉末衍射谱图如图16。其X射线粉末衍射数据如表12所示。

[0214] 当进行差示扫描量热分析时,晶型IV加热至172°C附近时开始出现吸热峰,其DSC如附图11所示。当进行热重分析时,晶型IV加热至150°C时,具有约1.4%的质量损失梯度,其TGA如附图12所示。本发明的晶型IV为无水物。

[0215] 表12

2theta	d 间隔	强度 %
[0216]	5.35	59.32
	11.50	8.63
	12.47	13.07
	13.01	25.27
	15.75	12.05
	17.22	33.73

[0217]	18.58	4.78	80.18
	20.03	4.43	100.00
	21.39	4.15	28.17
	23.21	3.83	34.72
	23.74	3.75	17.17
	24.91	3.57	53.77
	26.39	3.38	86.10
	27.62	3.23	9.18

[0218] 实验部分

[0219] 实验例1引湿性研究

[0220] 取约10mg本发明的晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV进行动态水分吸附(DVS)测试。结果如表13所示。

[0221] 表13

增重(%)	相对湿度	80%相对湿度的增重	95%相对湿度的增重
晶型 I		0.14%	0.32%
晶型 II		0.13%	0.32%
晶型 III		0.09%	0.15%
晶型 IV		1.53%	4.90%

[0223] 晶型I,晶型II,晶型III,晶型IV的DVS图分别参见图17、图18,图19和图20。

[0224] 关于引湿性特征描述与引湿性增重的界定(2015年版《中国药典》附录药物引湿性试验指导原则,实验条件:25°C±1°C,80%相对湿度):

[0225] 潮解:吸收足量水分形成液体

[0226] 极具引湿性:引湿增重不小于15.0%

[0227] 有引湿性:引湿增重小于15.0%但不小于2.0%

[0228] 略有引湿性:引湿增重小于2.0%但不小于0.2%

[0229] 无或几乎无引湿性:引湿增重小于0.2%

[0230] 结果表明,根据2015年版《中国药典》的标准,本发明的晶型I,晶型II,晶型III几乎无引湿性,晶型IV略有引湿性,都不易受高湿度影响而潮解。特别的,即使在相对湿度高至95%的条件下,本发明的晶型I,晶型II,晶型III的引湿增重仍然很低,具有更为优异的

耐潮解性。

[0231] 实验例2机械稳定性研究

[0232] 将本发明的晶型I、晶型IV分别置于研钵中,手动研磨5分钟,测试固体XRPD。结果如表14所示。

[0233] 表14

[0234]	起始晶型	最终晶型
	晶型I	晶型I
	晶型IV	晶型IV

[0235] 结果表明,在一定机械应力的作用下,本发明的晶型I、晶型IV未发生改变,仍可保持稳定的物理化学性质。晶型I、晶型IV研磨前后XRPD对比图分别参见图21至图22(上图是研磨之前的XRPD图,下图是研磨5分钟之后的XRPD图)。

[0236] 实验例3动态溶解度研究

[0237] 将本发明的晶型I、晶型II、晶型III、晶型IV的样品分别用pH 6.5的空腹状态下人工肠液(FaSSIF)、pH 5.0的进食状态下人工肠液(FeSSIF)、pH 1.8的模拟人工胃液(SGF)、水配制成饱和溶液,采用高效液相色谱(HPLC)分别测定1h、4h、和24h时溶液中药物的含量。结果如表15所示。

[0238] 表15

[0239]	时间 (小 时)	FaSSIF (pH=6.5)				FeSSIF (pH=5.0)				SGF (pH= 1.8)				H ₂ O				
		晶型 I	晶型 II	晶型 III	晶型 IV	晶型 I	晶型 II	晶型 III	晶型 IV	晶型 I	晶型 II	晶型 III	晶型 IV	晶型 I	晶型 II	晶型 III	晶型 IV	
	溶解	1	0.006	0.011	0.008	0.009	0.044	0.018	0.025	0.062	0.011	0.010	0.033	0.031	0.004	0.003	0.005	ND
	度 (毫克 /毫 升)	4	0.007	0.005	0.010	0.017	0.059	0.049	0.067	0.061	0.037	0.026	0.034	0.027	0.005	0.001	0.004	0.006
		24	0.012	0.008	0.012	0.013	0.059	0.055	0.074	0.056	0.038	0.015	0.040	0.026	0.006	0.006	0.006	0.004

[0240] ND:未检测到

[0241] 本发明的晶型I、晶型II、晶型III和晶型IV的溶解度均符合药用要求。

[0242] 实验例4长期与加速稳定性研究

[0243] 将本发明的晶型I、晶型II、晶型III的样品分别放置在25°C,60%相对湿度,40°C,75%相对湿度条件下,其晶型变化结果见表16。

[0244] 表16

起始晶型	放置条件	放置时间	晶型变化
[0245]	晶型 I 25°C, 60% 相对湿度	3 个月	晶型 I 保持不变
	晶型 I 40°C, 75% 相对湿度	3 个月	晶型 I 保持不变
	晶型 II 25°C, 60% 相对湿度	3 个月	晶型 II 保持不变
	晶型 II 40°C, 75% 相对湿度	3 个月	晶型 II 保持不变
	晶型 III 25°C, 60% 相对湿度	3 个月	晶型 III 保持不变
	晶型 III 40°C, 75% 相对湿度	3 个月	晶型 III 保持不变

[0246] 结果表明,本发明的晶型I,晶型II,晶型III在两种湿度下,3个月仍可保持稳定。晶型I、晶型II和晶型III的长期与加速稳定性XRPD对比图分别参见图23、图24和图25(在每幅图中,上图是放置前的XRPD图,中图是在放置条件25°C,60%湿度下放置3个月后的XRPD图,下图是是在放置条件40°C,75%湿度下放置3个月后的XRPD图)。

[0247] 实验例5粒径分布研究

[0248] 粒度对比试验:

[0249] 取本发明的晶型I、晶型II、晶型III和晶型IV的样品进行粒径分布测试。

[0250] 粒径分布结果见表17。

[0251] 表17

晶型	MV (μm)	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
晶型I	9.62	1.69	5.52	20.35
晶型II	23.13	8.24	20.46	40.42
晶型III	289.0	21.68	163.0	903.1
晶型IV	52.95	13.43	33.68	99.36

[0253] 注:

[0254] MV:按照体积计算的平均粒径

[0255] D10:表示粒径分布中(体积分布)占10%所对应的粒径

[0256] D50:表示粒径分布中(体积分布)占50%所对应的粒径,又称中位径

[0257] D90:表示粒径分布中(体积分布)占90%所对应的粒径

[0258] 晶型I、晶型II和晶型IV的PSD图分别参见图26、图27和图28。由图中可以看出,晶型I、晶型II和晶型IV粒径分布比较均匀。

[0259] 另外,晶型I、晶型II和晶型IV的PLM图分别参见图29、图30和图31。由图中也可以看出,晶型I、晶型II和晶型IV的颗粒粒径较为均匀。

[0260] 均匀的粒径有助于简化制剂过程的后处理工艺,提高质量控制。

[0261] 本领域技术人员可以理解,在本说明书的教导之下,可以对本发明做出一些修改或变化。这些修改和变化也应当在本发明权利要求所限定的范围之内。

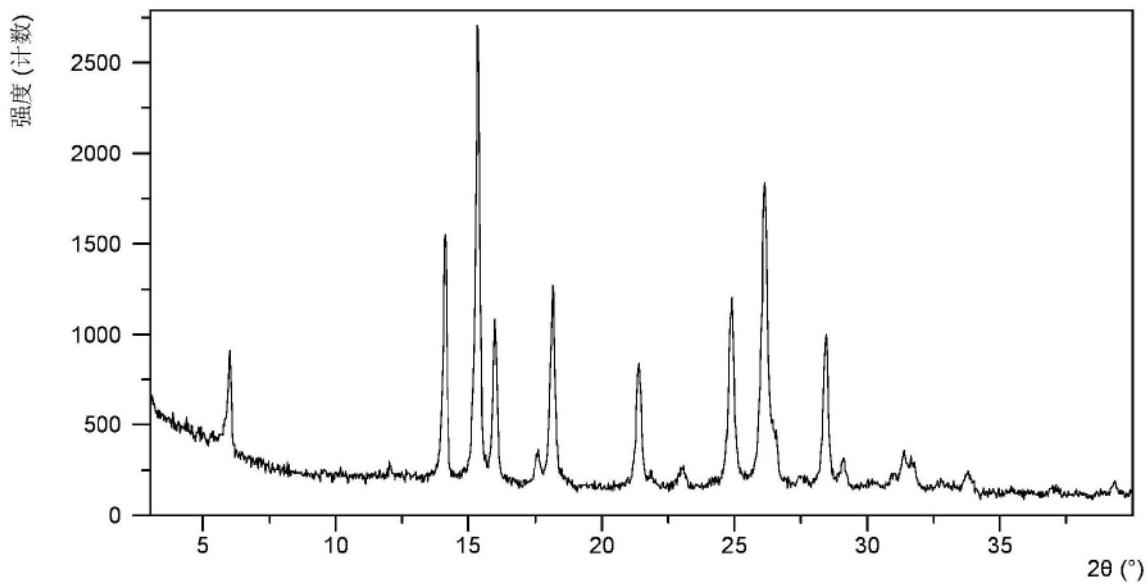


图1

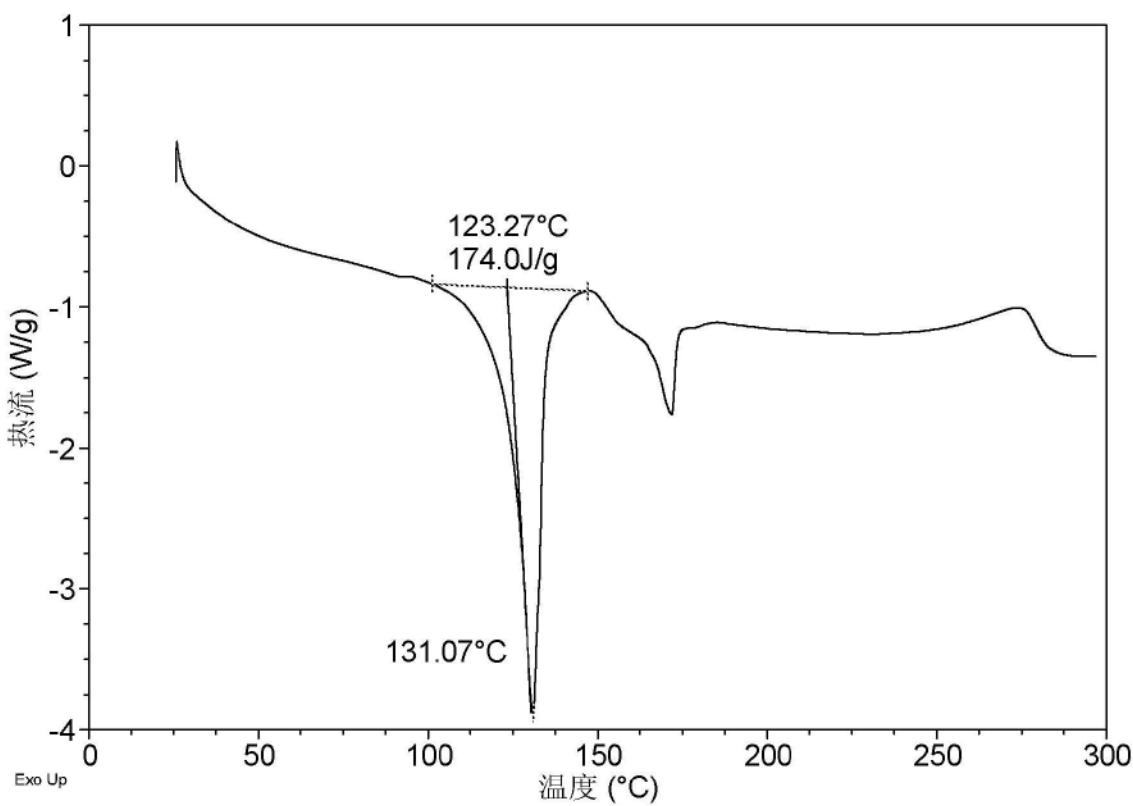


图2

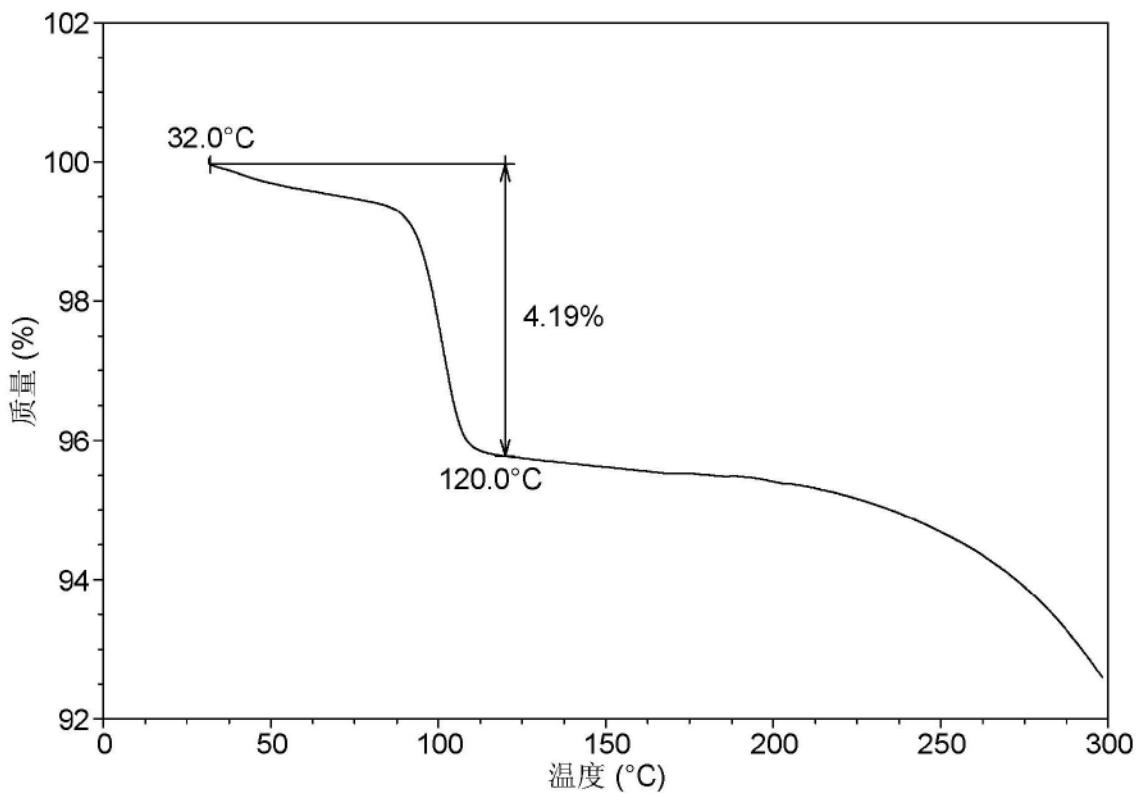


图3

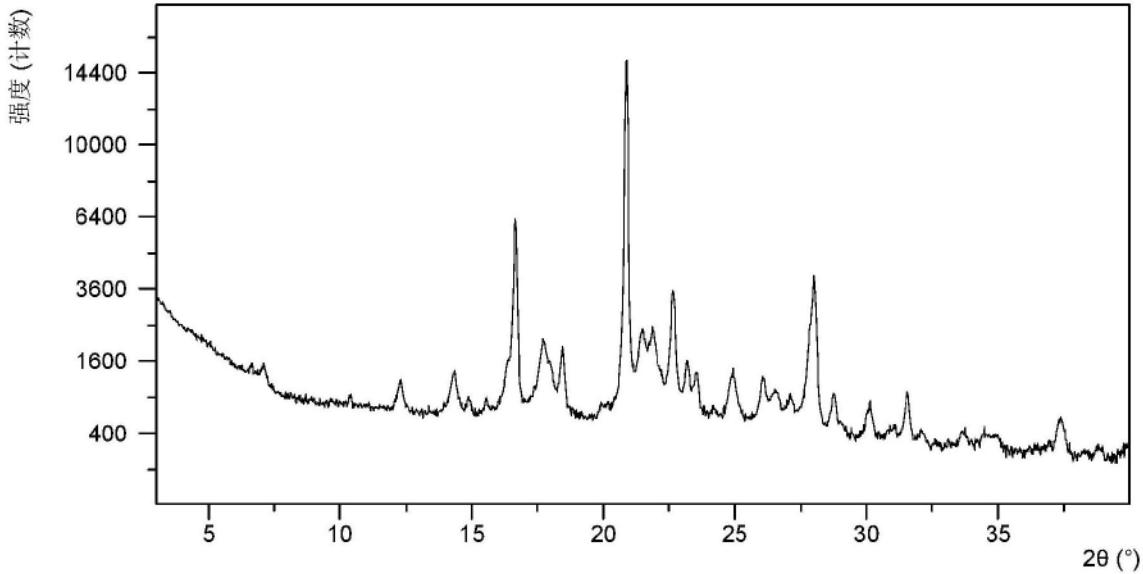


图4

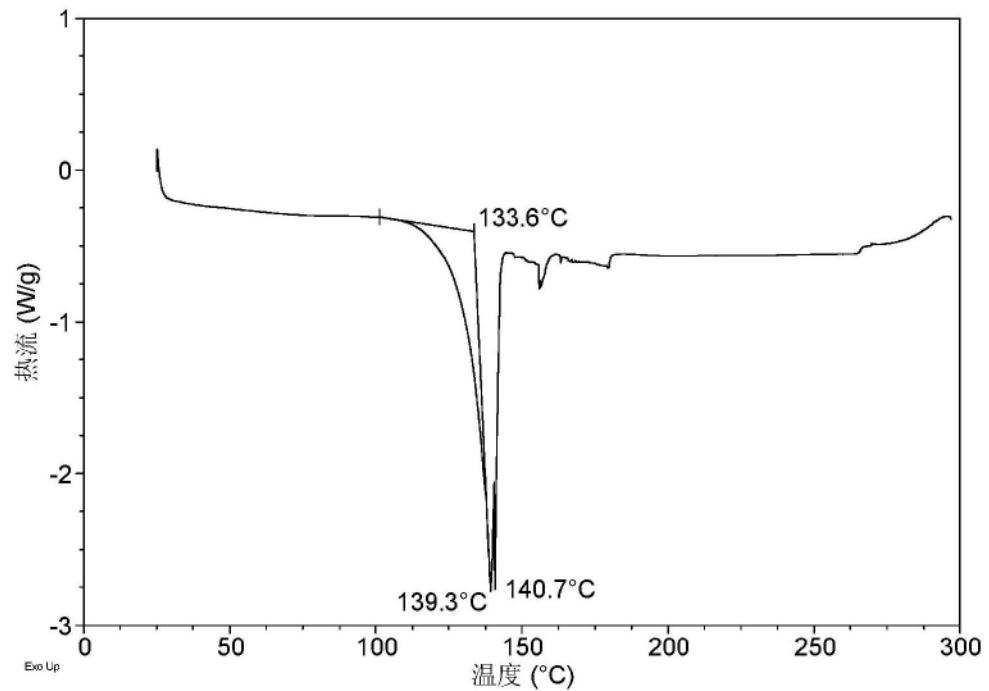


图5

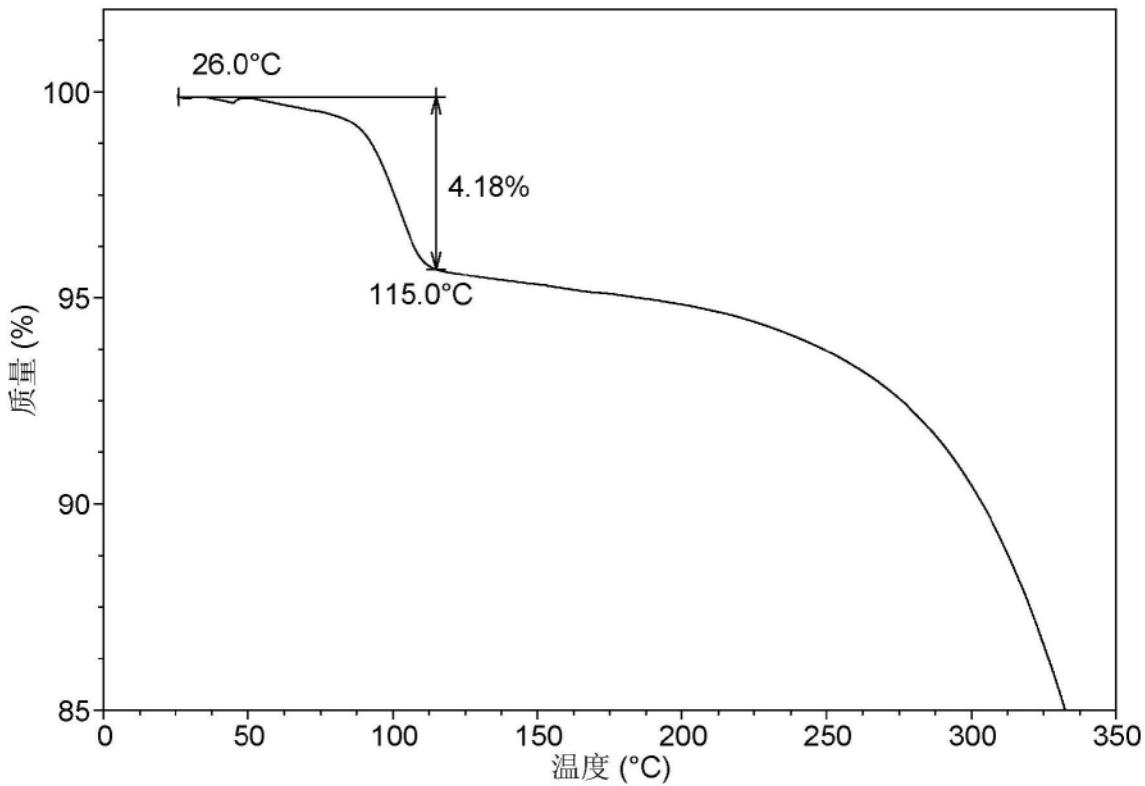


图6

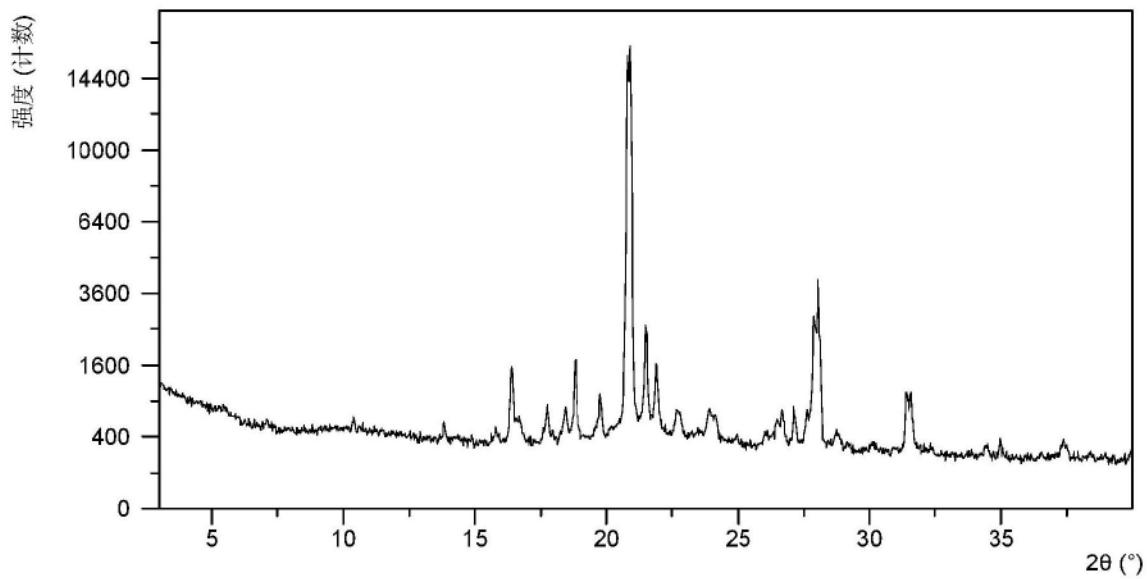


图7

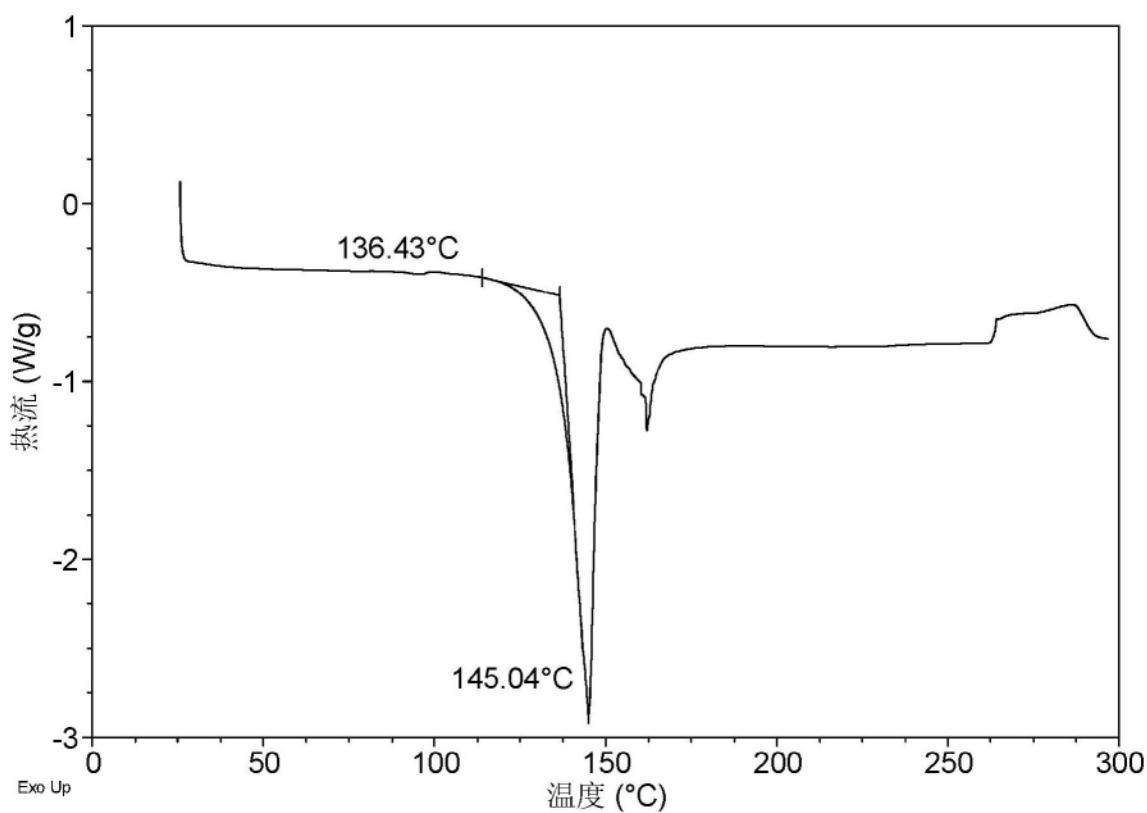


图8

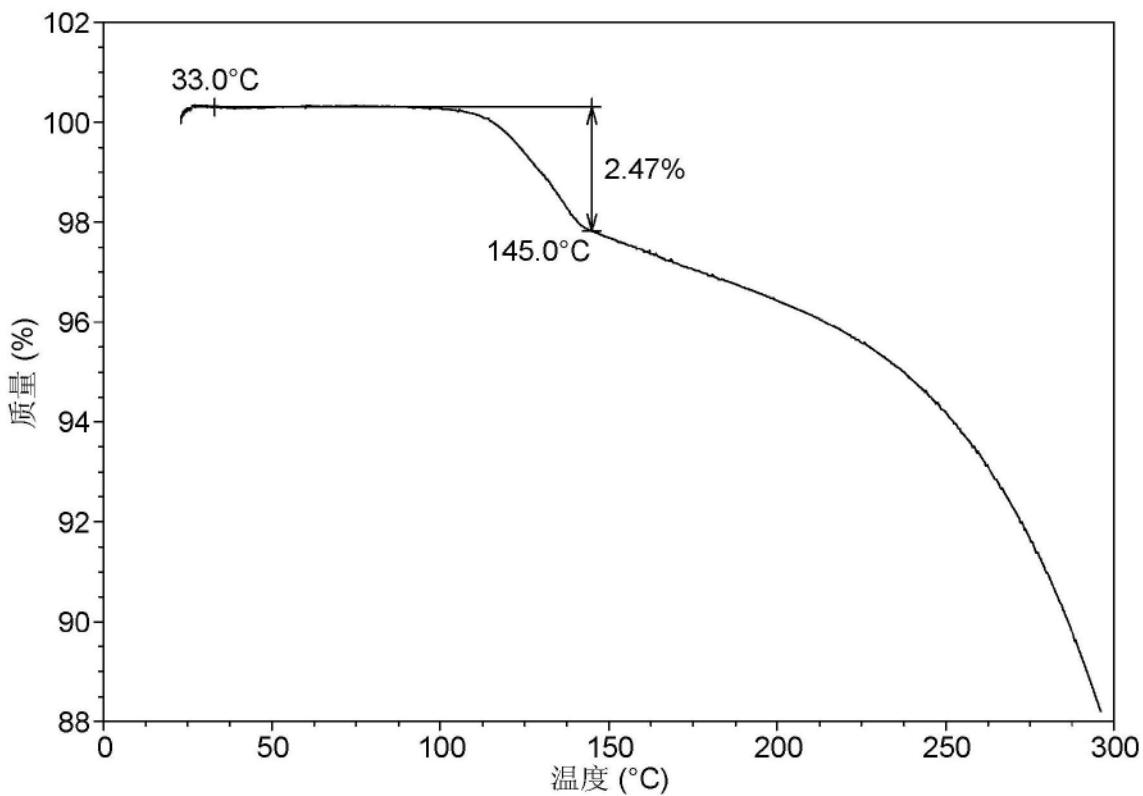


图9

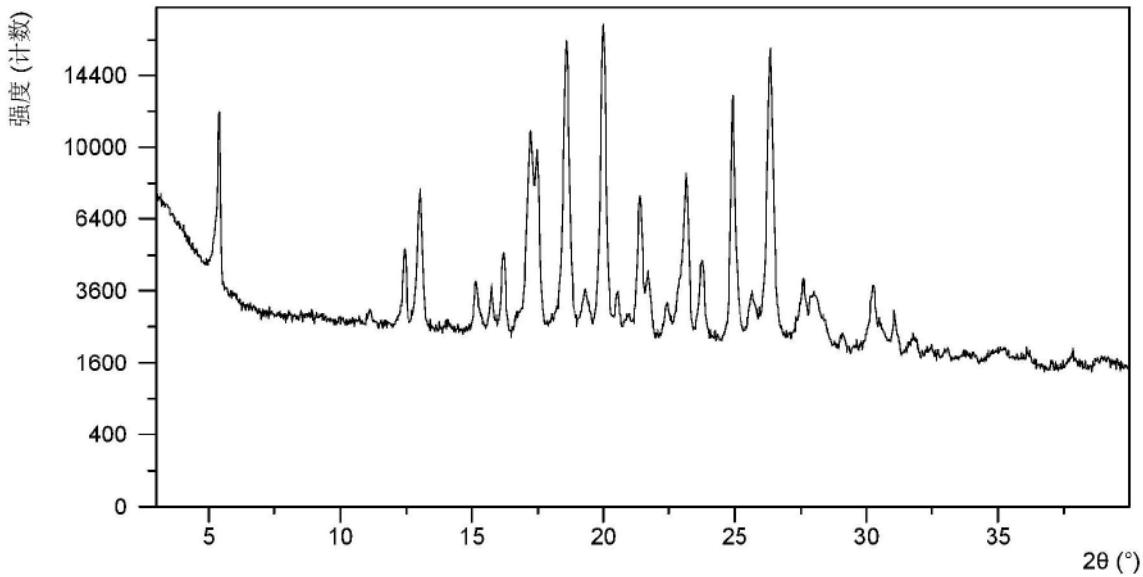


图10

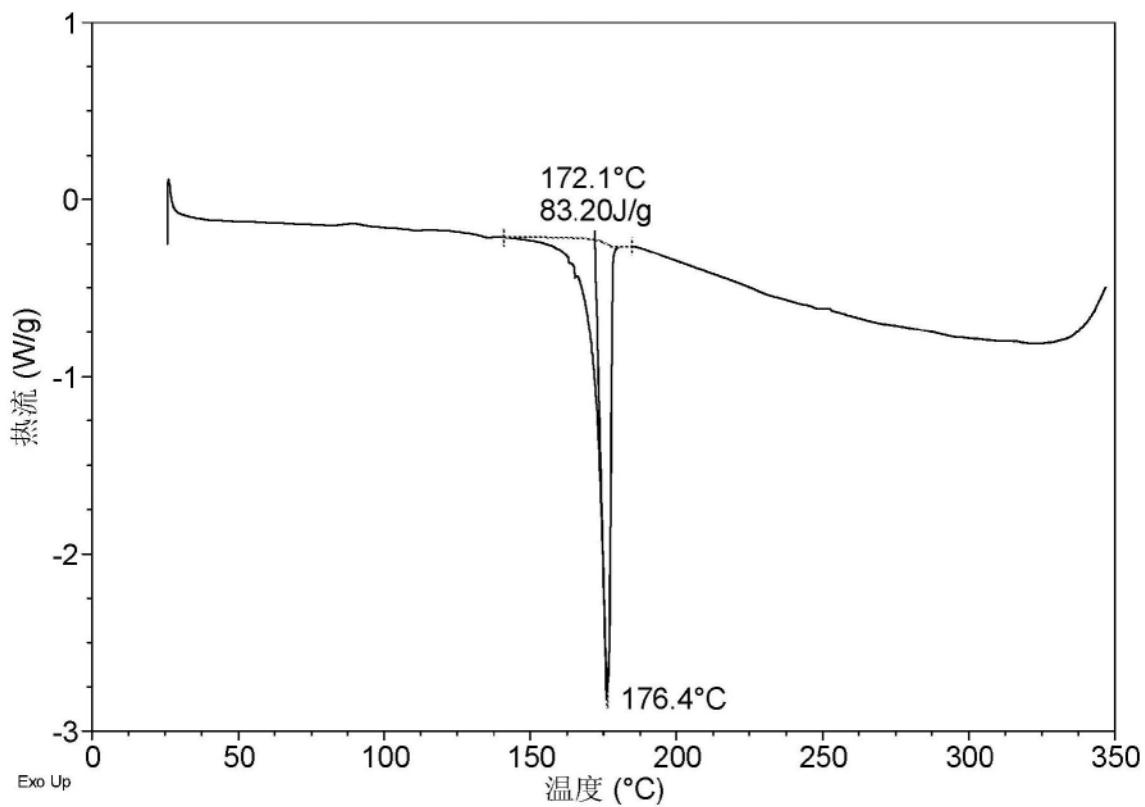


图11

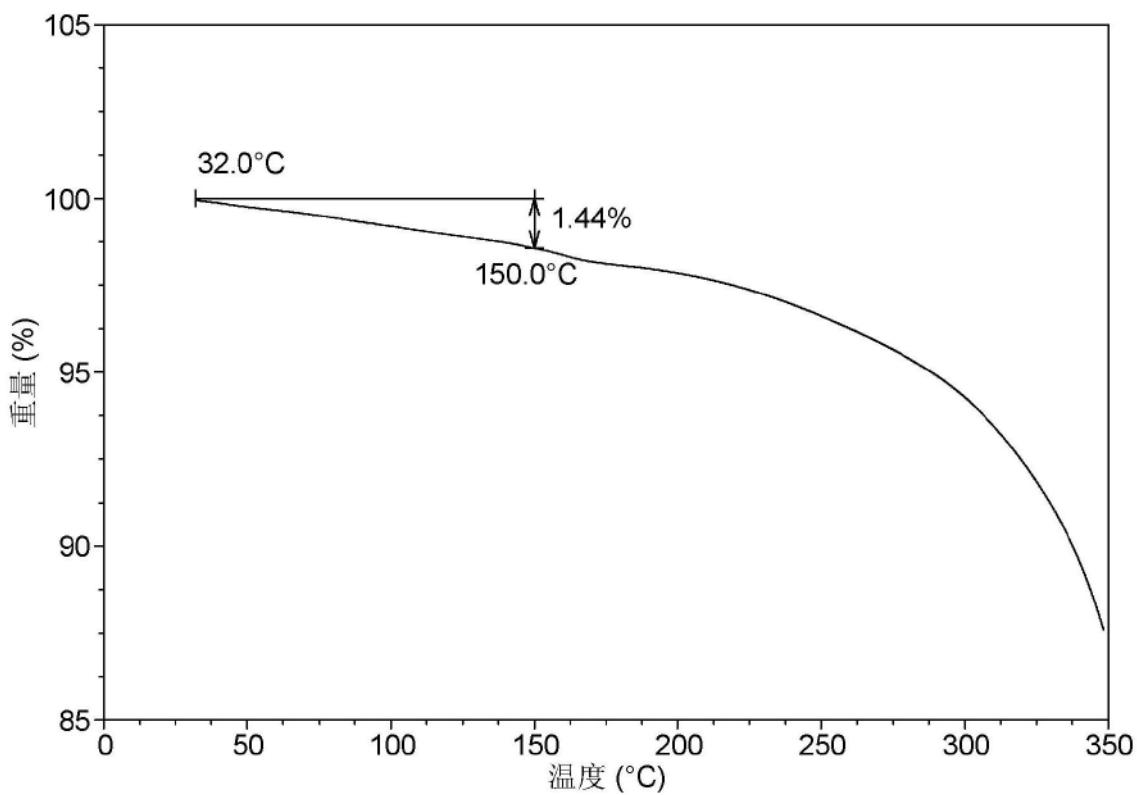


图12

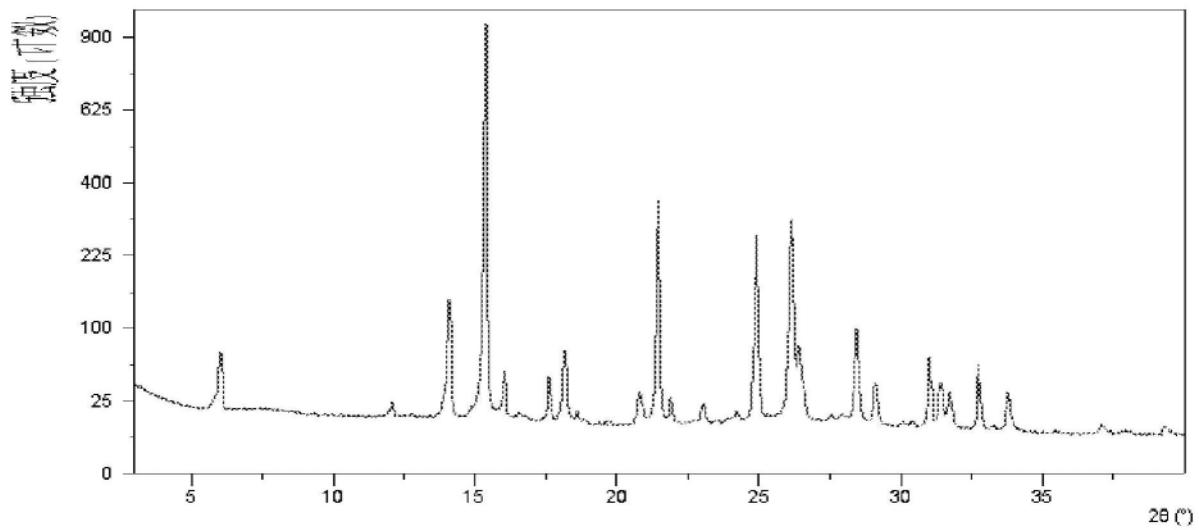


图13

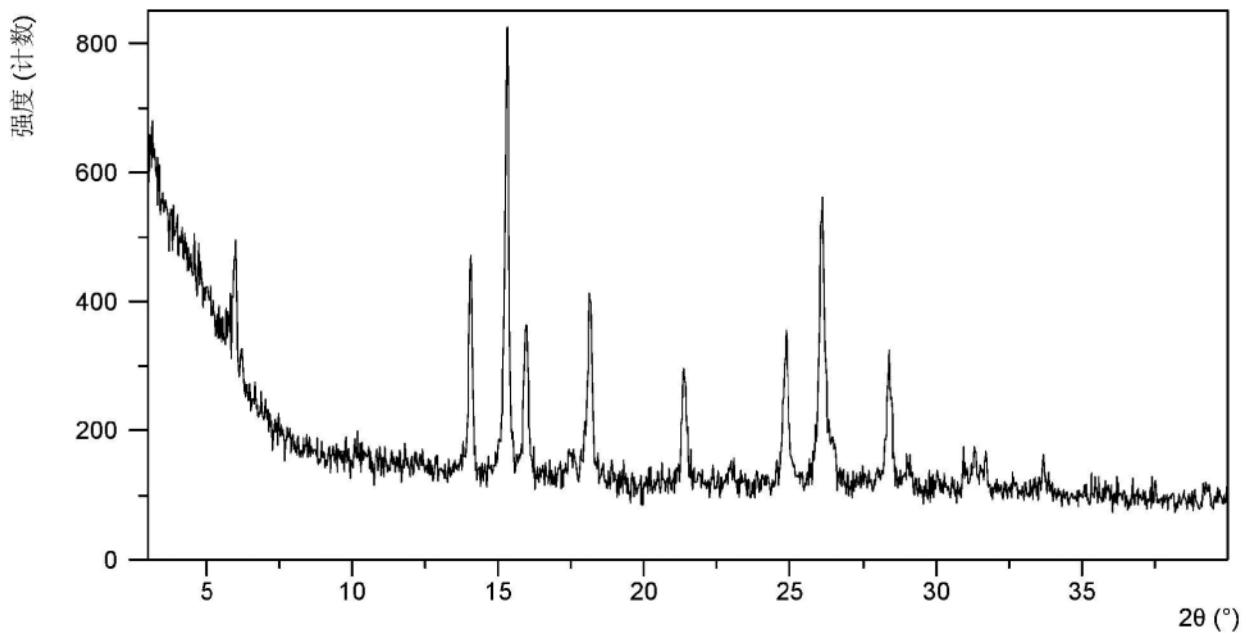


图14

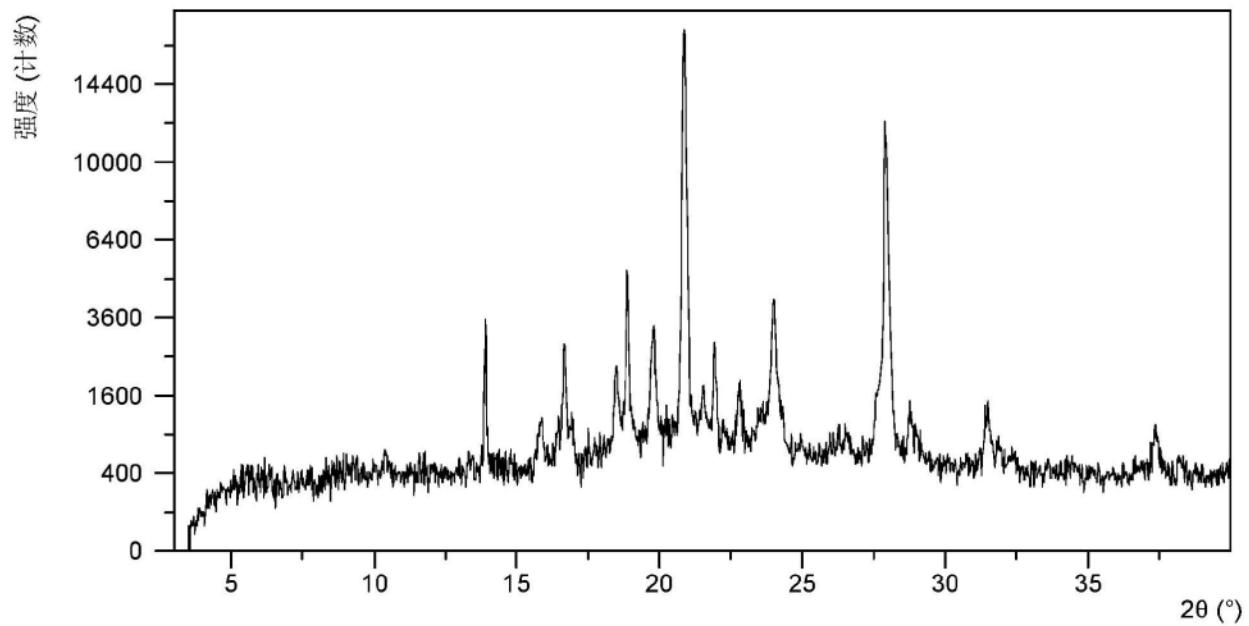


图15

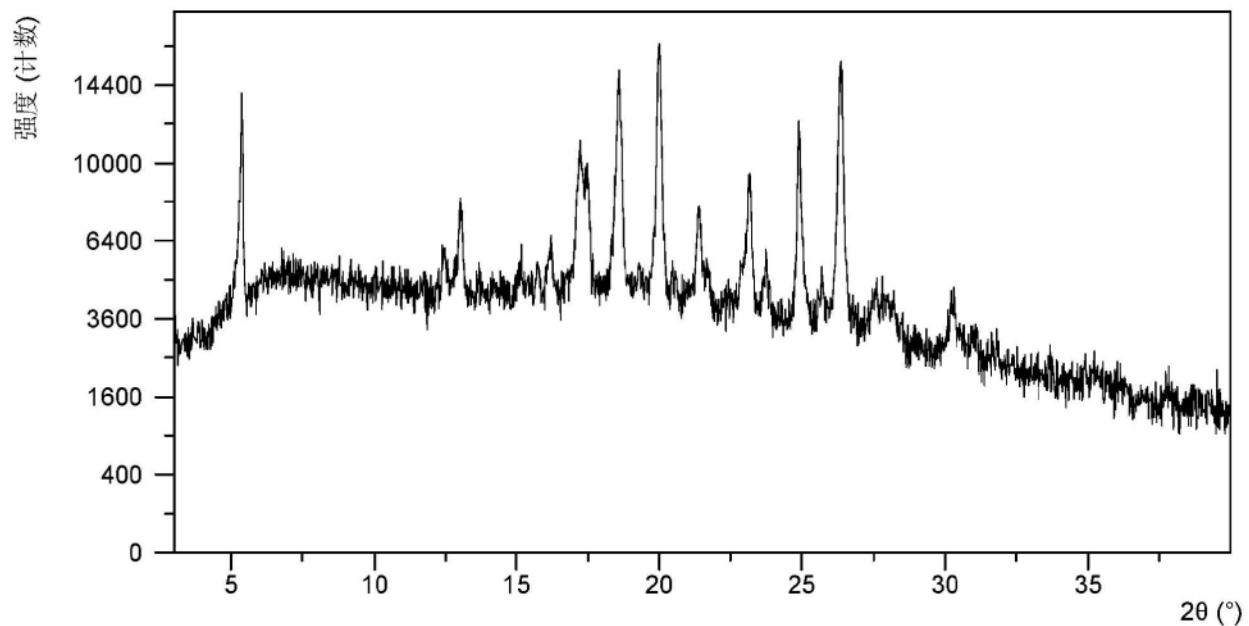


图16

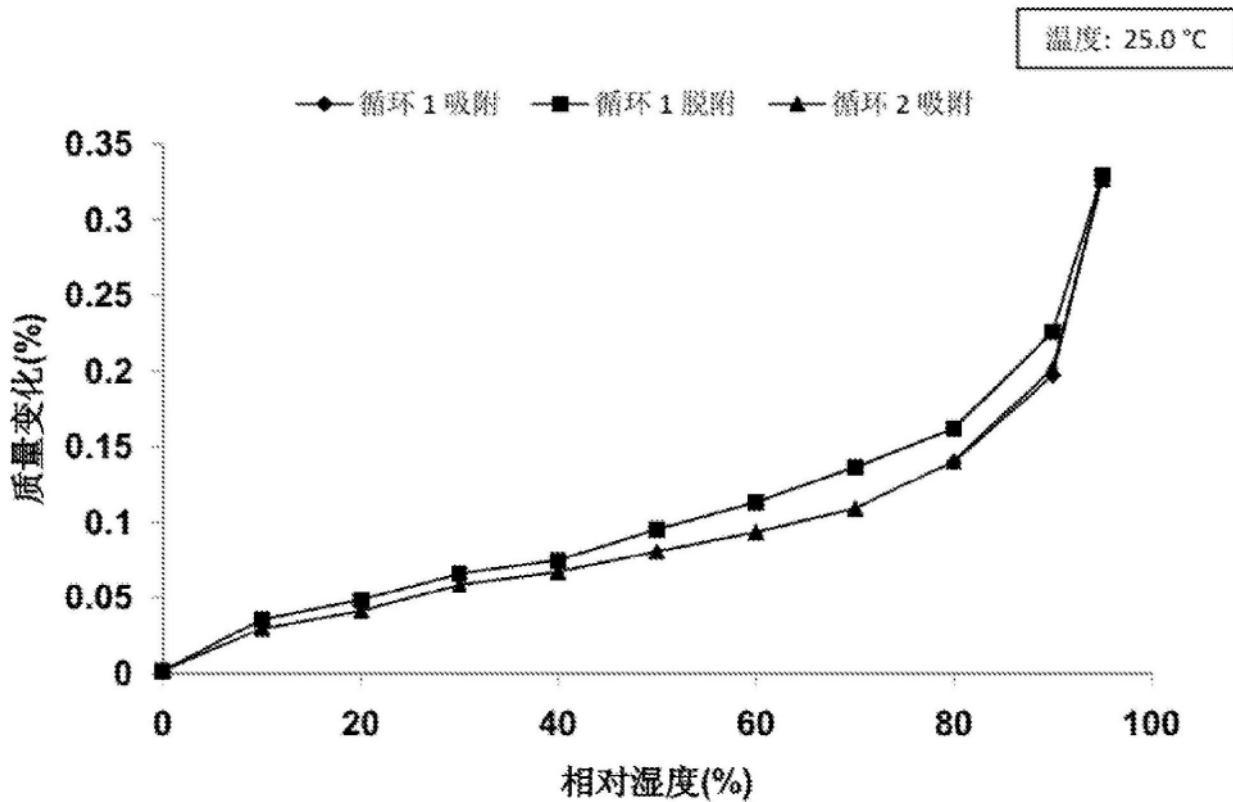


图17

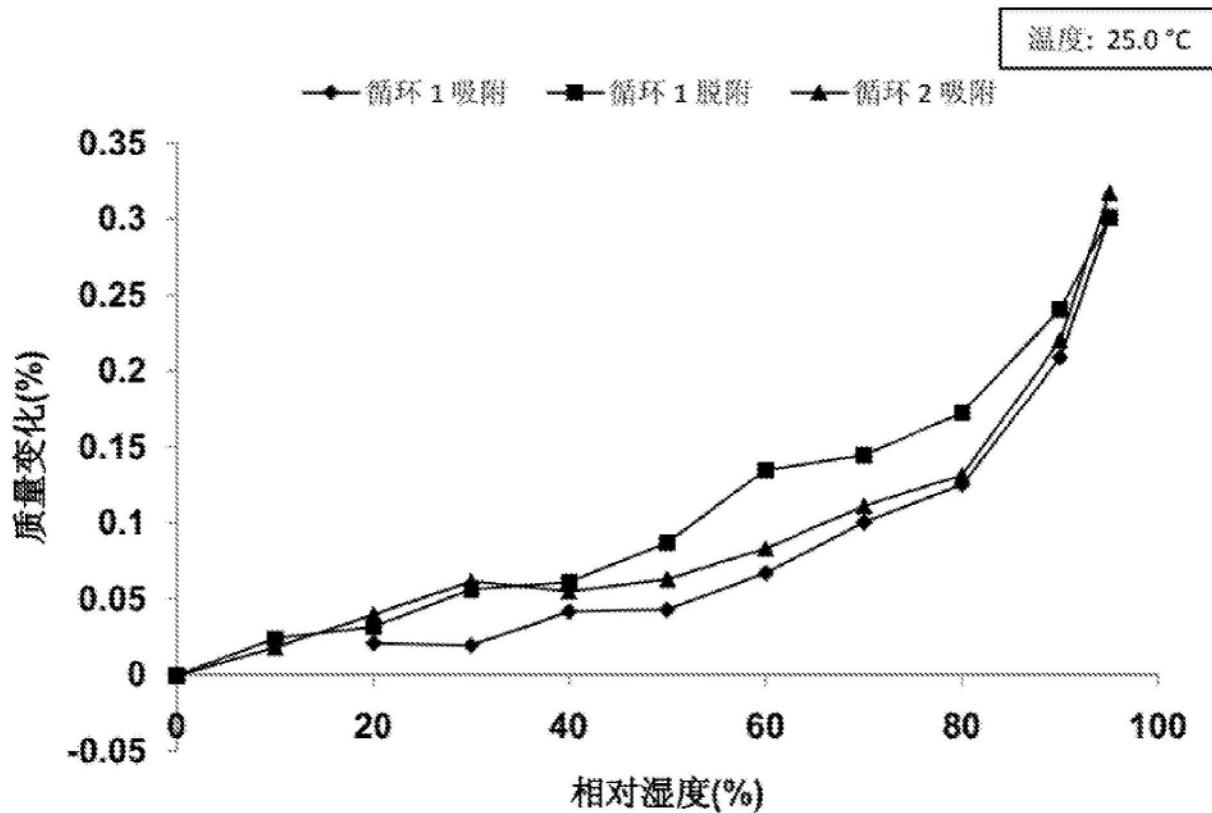


图18

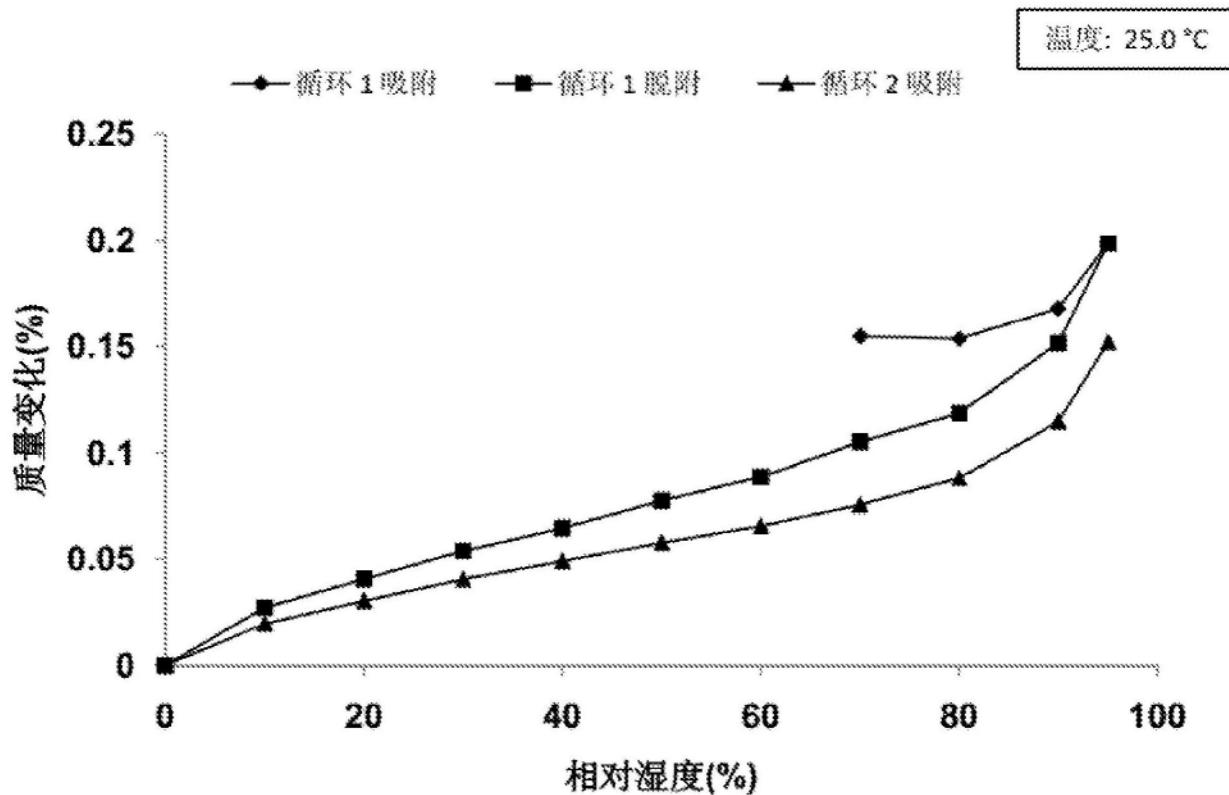


图19

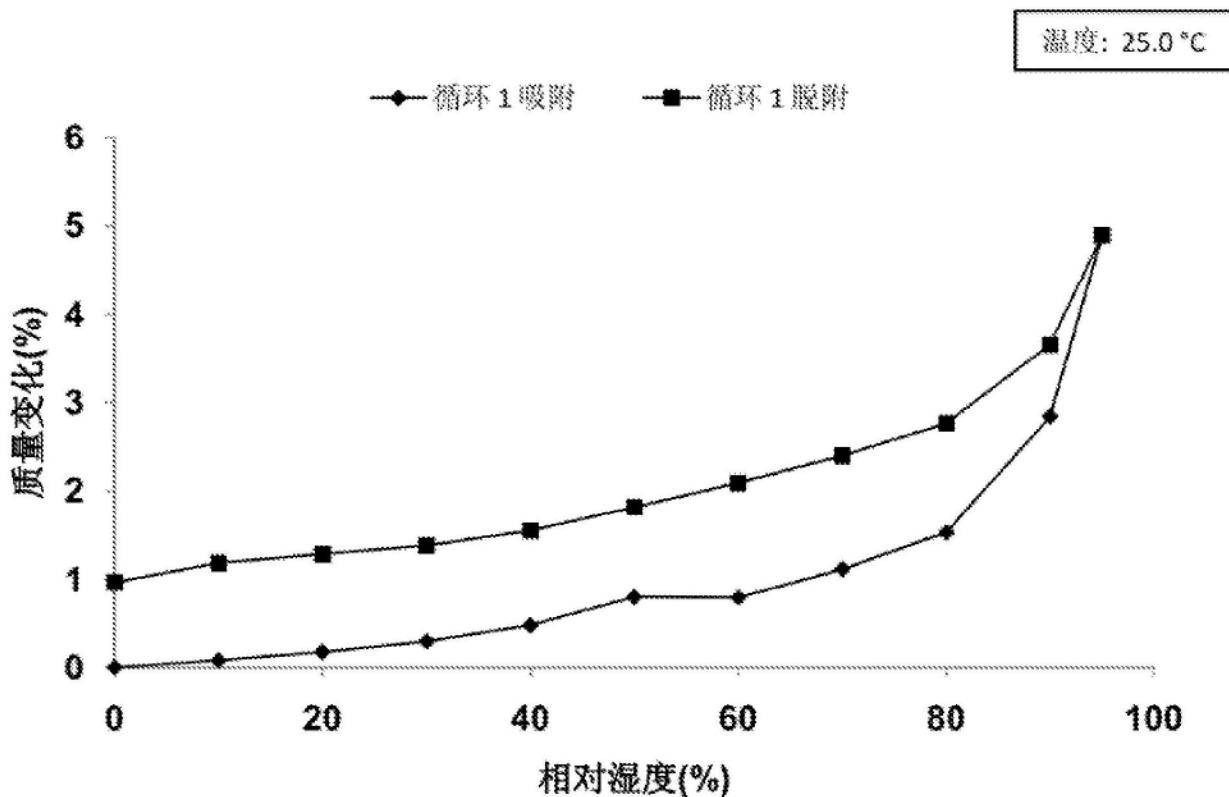


图20

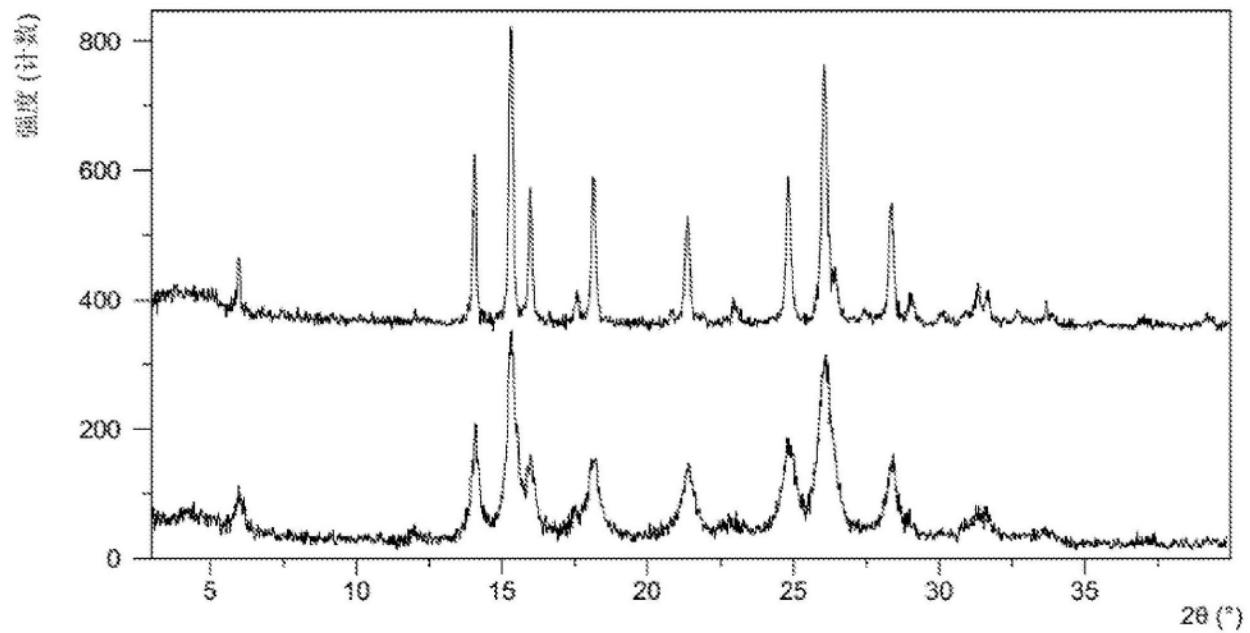


图21

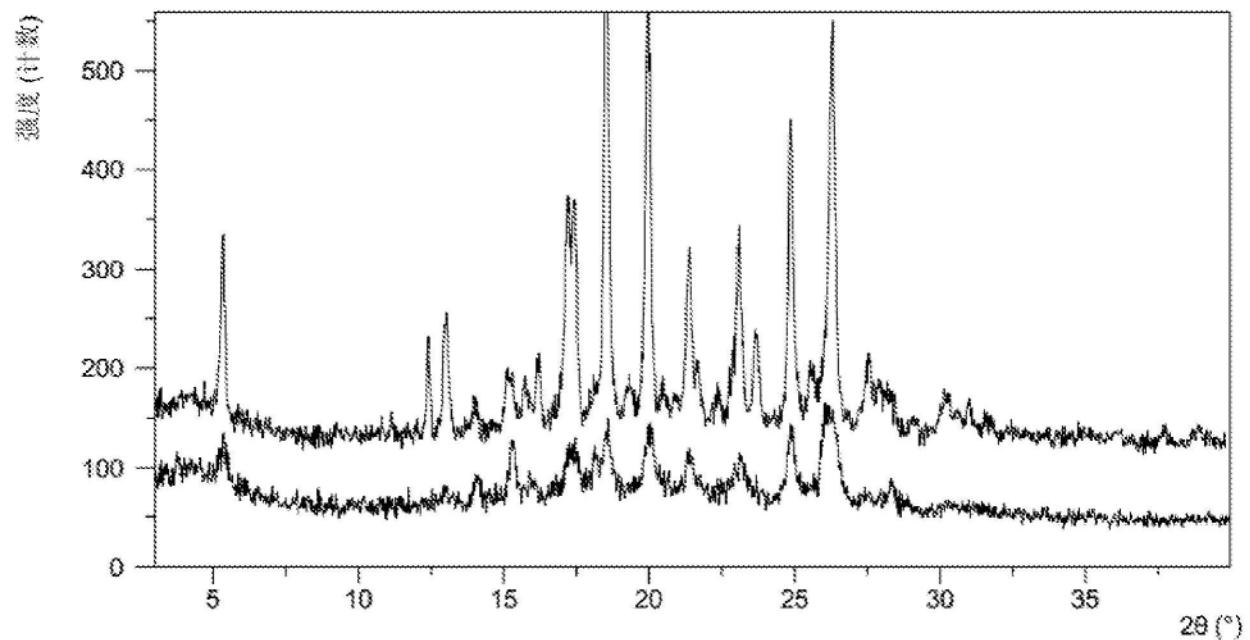


图22

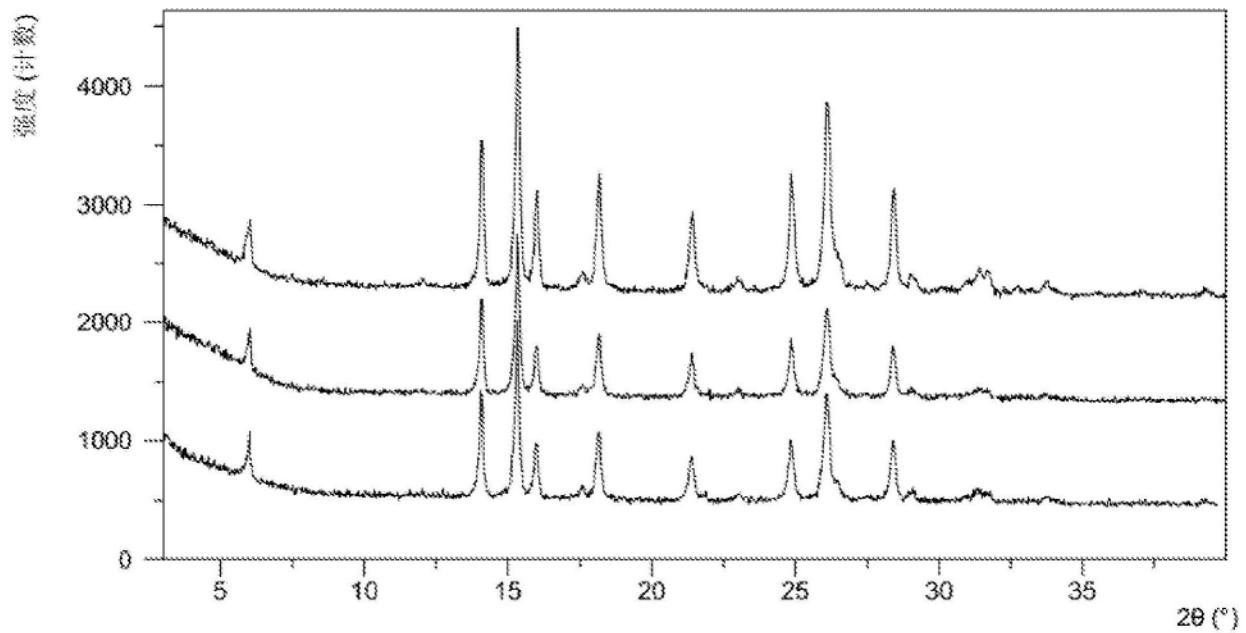


图23

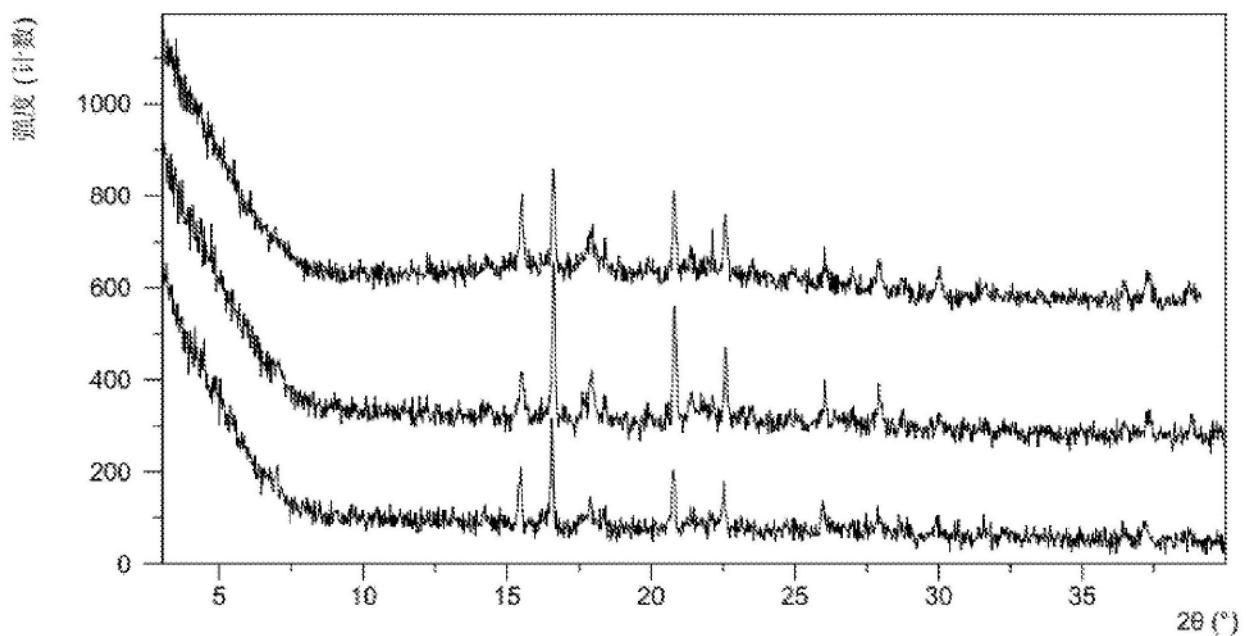


图24

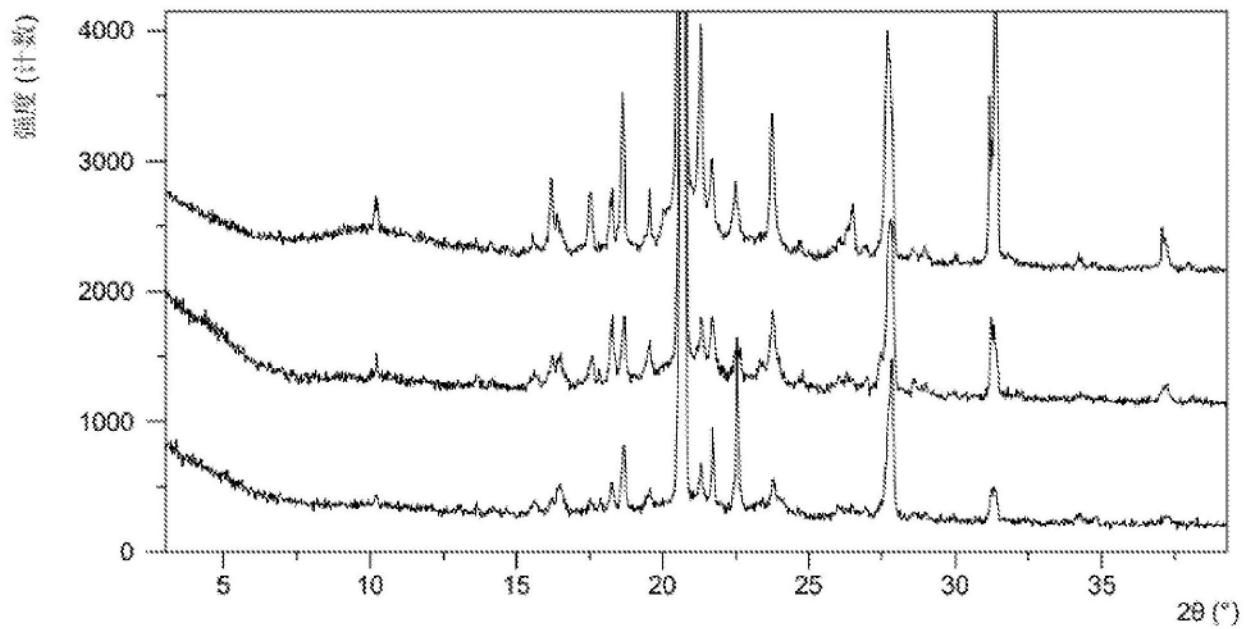


图25

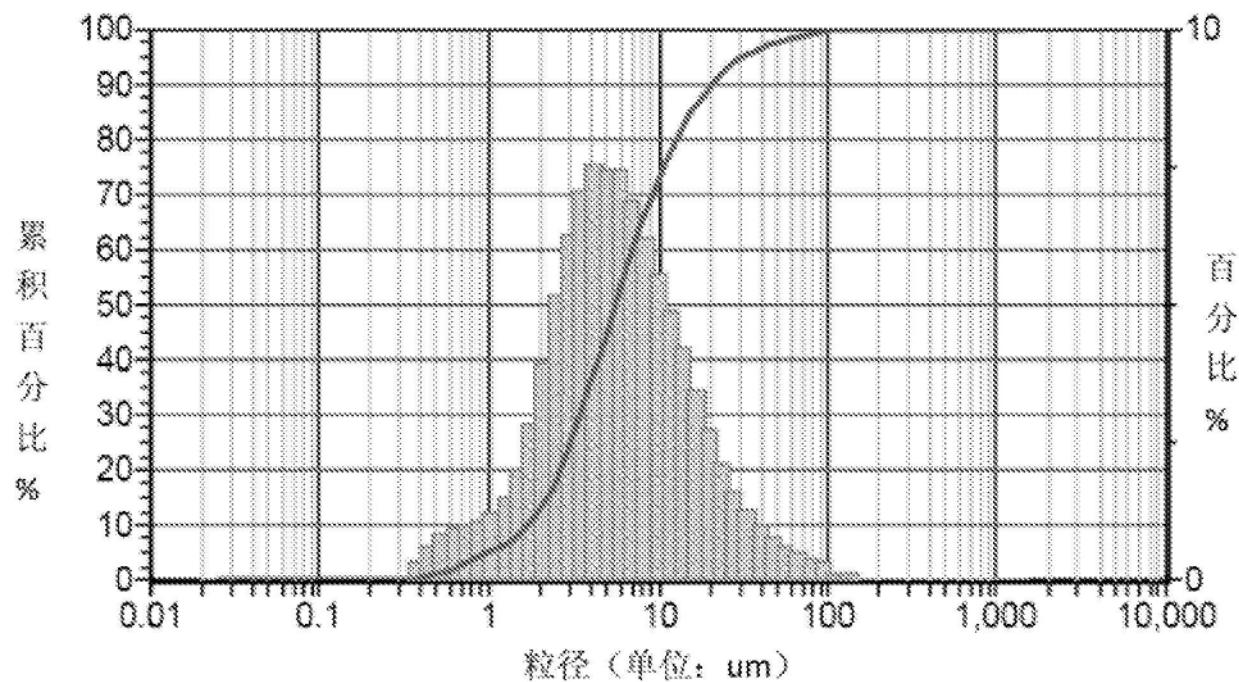


图26

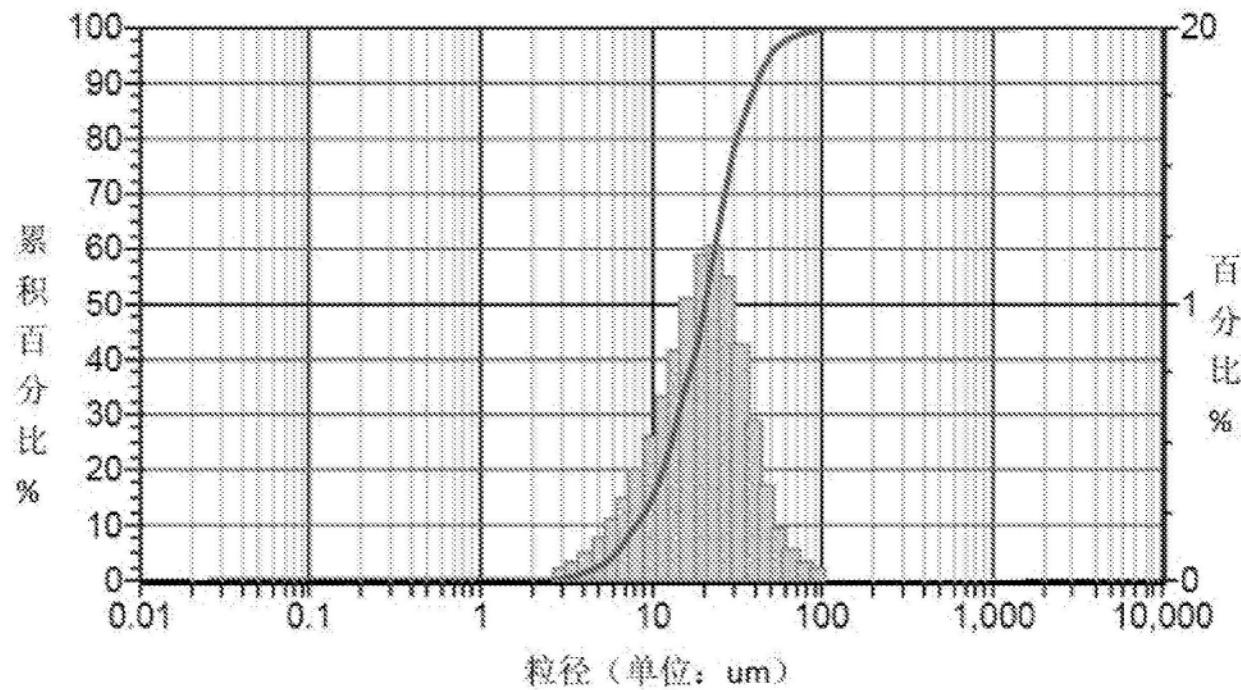


图27

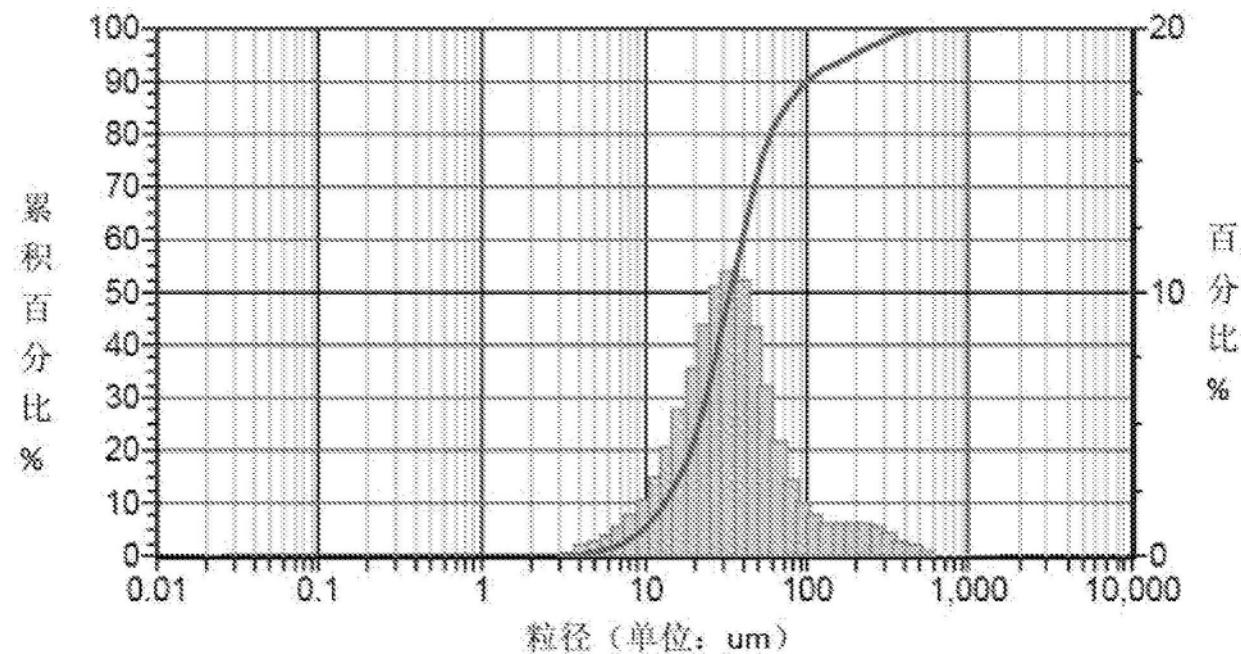


图28

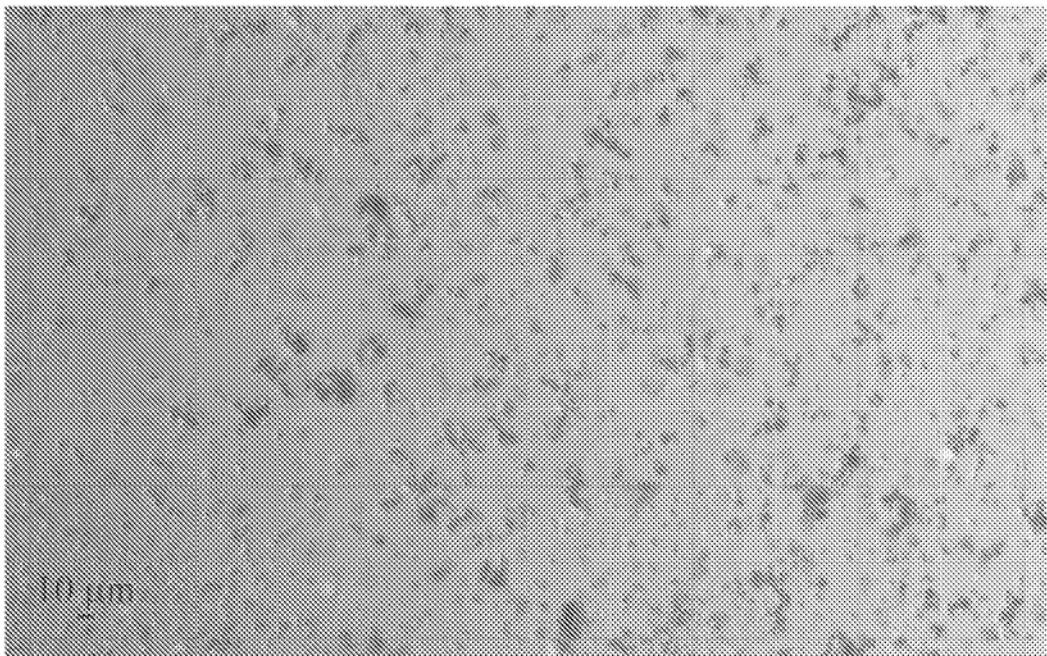


图29

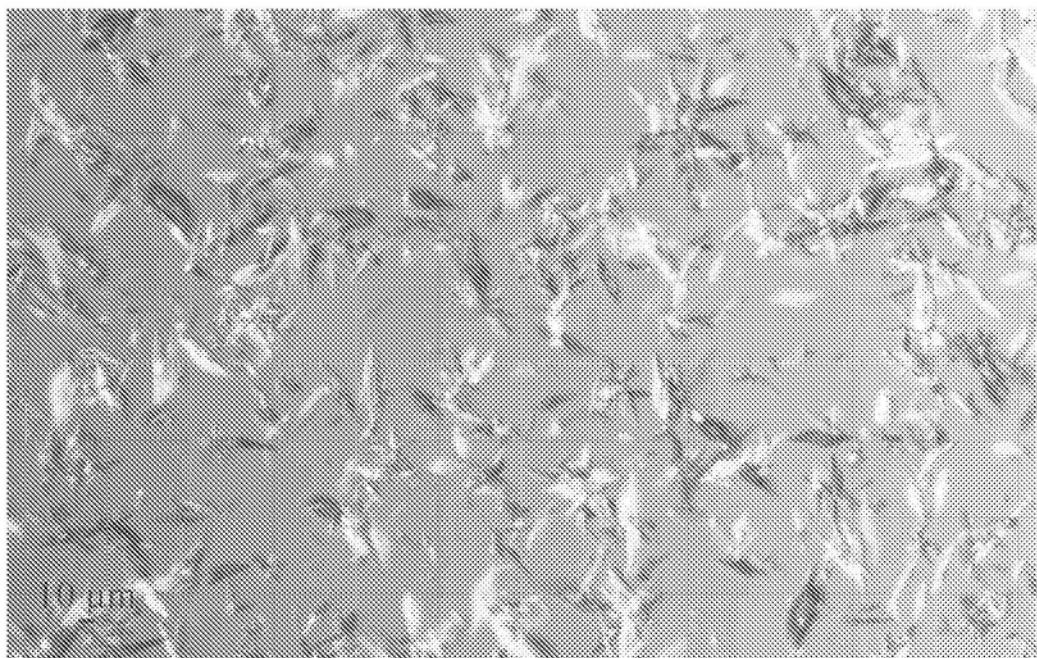


图30

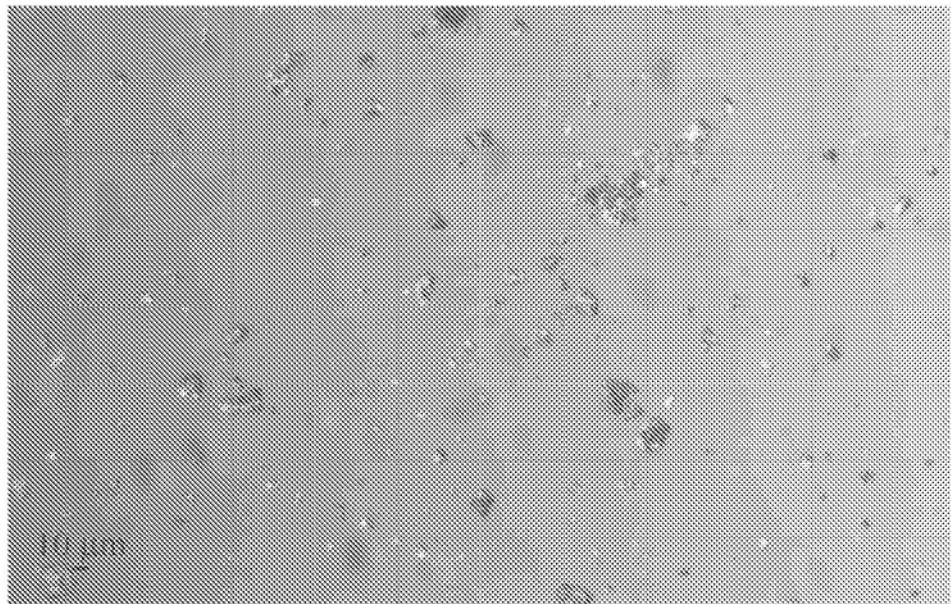


图31